

# *Abschlussbericht zum Vorhaben*

Definition und Evaluation eines optimalen topisch  
applizierbaren Sonnenschutzes  
zur Beeinflussung der Krankheitsaktivität  
bei Erkrankten mit BK-Nr. 5103  
Protect UV 5103 (FB-0278)

## *Laufzeit*

01.09.2018 - 31.01.2020

Bericht vom 18.03.2020

## *Autoren*

Prof. Dr. Swen Malte John

PD Dr. Claas Ulrich

Dr. Sanja Kezic

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>FORSCHUNGSNEHMER</b> .....	<b>4</b>
<b>GLOSSAR DER EXPOSITIONSMARKER</b> .....	<b>5</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>KURZFASSUNG DEUTSCH</b> .....	<b>9</b>
<b>KURZFASSUNG ENGLISCH</b> .....	<b>11</b>
<b>1. PROBLEMSTELLUNG</b> .....	<b>13</b>
<b>2. FORSCHUNGSZWECK/-ZIEL</b> .....	<b>16</b>
<b>3. METHODIK</b> .....	<b>17</b>
3.1 BEGRÜNDUNG FÜR ABWEICHUNGEN.....	18
3.2 PROJEKTKOORDINATION .....	21
3.3 SITZUNGEN DES FORSCHUNGSBEGLEITKREISES.....	21
<b>4. ERGEBNISSE DES GESAMTVORHABENS</b> .....	<b>22</b>
<u>4.1 ARBEITSPAKET 1 - MARKTANALYSE ZUR ERKUNDUNG VON PRODUKTEN GEMÄß DEFINIERTER EIGENSCHAFTEN. FEDERFÜHRUNG PD DR. ULRICH</u> .....	22
4.1.1 Ergebnisse der Auswertung der geprüften Parameter bei 38 Produkten .....	25
4.1.1.1 LSF/UVA/Wasserresistenz (Pflicht-Wirkaussagen gem. 2006 EU Leitlinie) .....	25
4.1.1.2 Schweißresistenz.....	25
4.1.1.3 Abriebfestigkeit.....	25
4.1.1.4 Einziehzeit .....	26
4.1.1.5 Anwendung bei körperlicher Belastung.....	26
4.1.1.6 Kompatibilität Textilien (Absorption nach mehreren Stunden).....	26
4.1.1.7 Staubaufnahme Textilien .....	26
4.1.1.8 Hautgefühl/Griffestigkeit.....	26
4.1.1.9 Dosieranleitung.....	27
4.1.1.10 Sonstige Produktauslobungen .....	27
4.1.2 Fazit .....	28
<u>4.2 ARBEITSPAKET 2 - NEUTRALE PRÜFUNG DURCH EIN EXTERNES INSTITUT, FEDERFÜHRUNG: PROF. DR. SWEN MALTE JOHN</u> ..	29
4.2.1 Prüfung des Lichtschutzfaktors (LSF).....	33
4.2.2 Prüfung auf Wasserfestigkeit .....	34
4.2.3 Biostabilität auf der Haut bei körperlicher Betätigung (LSF nach Schwitzen) .....	35
4.2.4 Einziehzeit/Einziehvermögen .....	35
4.2.5 Staubaufnahme nach Anwendung in Anwesenheit von Schmutz (Sand-/ Staubanheftung) .....	36
4.2.6 Kompatibilität mit Textilien (Absorption nach mehreren Stunden), Prüfung Abriebtest .....	37
4.2.7 Subjektives Hautgefühl und Rutschfestigkeit nach standardisierter Belastung ("rutschfester Griff")	38
4.2.8 Augenverträglichkeit (subjektive Bewertung des Augenbrennens nach Schwitzen) .....	39
4.2.9 Weißeleffekt .....	39
4.2.10 Fazit .....	40
<u>4.3 ARBEITSPAKET 3 - IN VIVO BESTIMMUNG DER TATSÄCHLICH EMPFANGENEN (INTRINSISCHEN) UV-STRALUNG MIT NICHT-INVASIVEN EXPOSITIONSMARKERN - EXPERIMENTALSTUDIE (TEIL 1 UND TEIL 2), FEDERFÜHRUNG FRAU DR. KEZIC</u> .....	42
4.3.1 Experimentalstudie, Teil 1 .....	43
4.3.2 Statistische Auswertung von Teil 1.....	45
4.3.2.1 Urocaninsäure (UCA) .....	45
4.3.2.2 UCA und Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere (CPD) .....	46
4.3.2.3 Immunologische Expositionsmarker .....	46
4.3.2.4 Fazit.....	48

4.3.3 Experimentalstudie, Teil 2 .....	50
4.3.4 Statistische Auswertung Teil 2 .....	52
4.3.4.1 Urocaninsäure-Isomere: Dosis-Wirkungs-Beziehung und wiederholte Exposition.....	52
4.3.4.2 UCA-Isomere: Wirkung des Sonnenschutzmittels.....	52
4.3.4.3 Immunologische Expositionsmarker .....	55
4.3.4.4 Fazit.....	56
<b>5. AUFLISTUNG DER FÜR DAS VORHABEN RELEVANTEN VERÖFFENTLICHUNGEN, SCHUTZRECHTSANMELDUNGEN UND ERTEILTEN SCHUTZRECHTE VON <u>NICHT</u> AM VORHABEN BETEILIGTEN FORSCHUNGSSTELLEN .....</b>	<b>58</b>
<b>6. BEWERTUNG DER ERGEBNISSE HINSICHTLICH DES FORSCHUNGSZWECKS/-ZIELS, SCHLUSSFOLGERUNGEN</b>	<b>60</b>
<b>7. AKTUELLER UMSETZUNGS- UND VERWERTUNGSPLAN .....</b>	<b>65</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>66</b>
<b>ANHANG 1: ABSTRACT LITERATURRECHERCHE.....</b>	<b>69</b>
<b>ANHANG 2: FRAGEBOGEN AN HERSTELLER (AP 1) .....</b>	<b>75</b>
<b>ANHANG 3: BEWERTUNGSSYSTEM FÜR AUSGEFÜLLTE FRAGEBÖGEN (AP 1).....</b>	<b>77</b>
<b>UNTERSCHRIFTENSEITE VERPFLICHTEND FÜR KOOPERATIONSPROJEKTE .....</b>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>

## **Forschungsnehmer**

*Universität Osnabrück, Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin und  
Gesundheitstheorie*

Prof. Dr. Swen Malte John, Forschungsleiter

Prof. Dr. Christoph Skudlik

Dr. Meike Strunk

Patricia Weinert

*Charité*

Dr. Claas Ulrich

Dr. Nora Wroblewski

*Coronel Institute, Amsterdam, Niederlande*

Dr. Sanja Kezic

Dr. Anne Keurentjes

## Glossar der Expositionsmarker

<b>Inflammatorische Zytokine</b>	
IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ : Interleukinen	Zytokine sind körpereigene Substanzen, die von Zellen des Immunsystems (Lymphozyten und Makrophagen) produziert werden und eine Rolle bei der Steuerung der körpereigenen Abwehr spielen. Es handelt es sich dabei um eine Art Botenstoffe, die Informationen von einer Zelle des Immunsystems an eine andere Zelle des Immunsystems übermitteln.  (Quelle: <a href="https://www.rheuma-online.de/a-z/z/zytokine/">https://www.rheuma-online.de/a-z/z/zytokine/</a> Zugriff am 12.02.2020)
IL-1RA: Interleukin-1- Rezeptor-Antagonist	
TSLP: Thymische stromales Lymphopoietin	
TNF- $\alpha$ : Tumor- nekrosefaktor- $\alpha$	
<b>Chemokine (chemoattraktive Zytokine)</b>	
CTACK (CCL27): Kutanes T-Zell-anziehendes Chemokin	Chemokine sind eine Gruppe der Zytokine, also kleine Signalproteine, die bei Zellen eine Wanderungsbewegung (Chemotaxis) auslösen. Sie spielen eine zentrale Rolle bei der Migration von Immunzellen im Gewebe und bei deren Auswanderung aus dem Blut.  (Quelle: Wikipedia. Zugriff am 12.02.2020)
MCP-2 (CCL8), MCP-1 (CCL2), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13): Monozyten- Chemoattraktives Protein	
MIP-1 (CCL4): Makrophagen- Entzündungsprotein-1	
MDC (CCL22): Makrophagen- abgeleitetes Chemokin	
CXCL8 (IL-8)	
<b>Wachstumsfaktoren und Rezeptoren</b>	
VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	Als Wachstumsfaktoren werden in der Zellbiologie Proteine bezeichnet, die als Signale von einer Zelle auf eine zweite übertragen werden und damit Informationen weiterleiten. (Quelle: Wikipedia. Zugriff am 12.02.2020)
PlGF: Placenta- Wachstumsfaktor	
Flt-1: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor-1	Als Rezeptor wird in der Biochemie ein Protein oder ein Proteinkomplex bezeichnet, wenn daran Signalmoleküle binden können, die dadurch Signalprozesse im Zellinneren auszulösen vermögen. Ein Rezeptor kann Signale von außerhalb empfangen und an der Oberfläche einer Biomembran liegen oder sich im Cytosol der Zelle befinden. (Quelle: Wikipedia. Zugriff am 12.02.2020)
Tie-2: Angiopoietin- Rezeptor	
bFGF: Basischer Fibroblasten- Wachstumsfaktor	
GM-CSF: Granulozyten Makrophagen-Kolonie- stimulierende Faktor	

<b>Matrix-Metalloproteasen (MMP)</b>	
MMP-3 MMP-9	<p>Matrix-Metalloproteinasen (MMP) bilden eine große Familie von Proteinasen (Tab. 1), die an zahlreichen wichtigen Umbauprozessen der Extrazellulärmatrix während der Embryonalentwicklung, Wachstums- und Wundheilungsprozessen, der Angiogenese, aber auch Tumorinvasion und Metastasierung beteiligt sind.</p> <p>(Quelle: <a href="https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-48986-4_2044">https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-48986-4_2044</a> Zugriff am 12.02.2020)</p>
<b>DNA Fotoprodukte</b>	
Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere (CPD)	Charakteristische, durch UV-Strahlung verursachte Schäden der Erbsubstanz DNA.
<b>Urocaninsäure (UCA) Isomere</b>	
Trans-UCA cis-UCA	<p>Die Urocaninsäure ist eine organische chemische Verbindung und im menschlichen Schweiß als photoprotektive (UV-absorbierende) Substanz enthalten. Sie spielt eine wichtige Rolle beim Schutz der Haut vor UVB-Strahlung und ist ein Histidin-Abbauprodukt. Sie tritt in der Haut zunächst als trans-Urocaninsäure auf und wird bei Bestrahlung mit UVB-Licht teilweise in cis-Urocaninsäure umgewandelt.</p> <p>(Quelle: Wikipedia. Zugriff am 12.02.2020)</p>

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Projekt-Zeitplan
- Abbildung 2: Testareale auf dem Rücken für Sand/Staubanheftung
- Abbildung 3: Untersuchung mit Schwarzlichtlampe (Wood light) von benutzten T-Shirts
- Abbildung 4: Prüfung der Rutschfestigkeit mit Holzhammerstange und Metallstange
- Abbildung 5: Übersicht 3-wöchiger Zeitplan von AP 3, Teil 2
- Abbildung 6: Grafische Darstellung Verhältnis cis-UCA zu Gesamt-UCA
- Abbildung 7: Höhe der Wachstums- und Angiogenesefaktoren in der Haut vor und nach UVB-Exposition
- Abbildung 8: Zytokinkonzentrationen in der Haut vor und nach UVB-Exposition
- Abbildung 9: Exponierte Hautstellen, UVB-Dosis, Zeitplan der UVB-Bestrahlung und Probenahme der Tesafilmabrisse
- Abbildung 10: Darstellung der relativen Menge der cis-UCA ( $\text{cis-UCA}/\text{t-UCA} + \text{cis-UCA}$ ) für verschiedene UVB-Strahlungsdosen an verschiedenen Tagen
- Abbildung 11: Darstellung der relativen Menge an cis-UCA ( $\text{cis-UCA}/\text{G-UCA} + \text{cis-UCA}$ ) in der Haut, die durch Produkt 1 und 2 an verschiedenen Tagen geschützt wird.
- Abbildung 12: Die relative Menge an cis-UCA ( $\text{cis-UCA}/\text{t-UCA} + \text{cis-UCA}$ ) für verschiedene UVB-Strahlungsdosen nach der ersten UV-Exposition. Die Linie stellt die an die Messwerte angepasste Kurve dar (einphasige nichtlineare Assoziation).
- Abbildung 13: MMP- und IL-1 $\beta$ -Konzentrationen in der Haut vor und nach der UVB-Exposition.

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Projektablauf und Darstellung der Aufgaben

Tabelle 2: Übersicht 10 ausgewählte Produkte

Tabelle 3: Ranking der Produkte nach Mittelwert pro untersuchtem Parameter

Tabelle 4: Ranking der Produkte unter einander je untersuchtem Parameter

Tabelle 5: Geschätzte UVB-Dosis und UVB-Schutzfaktor (PF)



## Kurzfassung deutsch

**Ziele:** Ziel des Forschungsvorhabens war eine wissenschaftliche Evaluierung geeigneter Sonnenschutzpräparate für den Einsatz in der Therapie und ggf. Individualprävention UV-induzierter Hauttumoren bei Versicherten mit BK 5103, die noch im Freien arbeiten, vorzunehmen, um eine objektive Grundlage für wissenschaftlich begründete Empfehlungen zum UV-Schutz zu schaffen.

**Methodik:** Mittels einer Marktanalyse wurde eine Gruppe von 38 kommerziell in Deutschland erhältlichen Sonnenschutzprodukten identifiziert, die den eingangs von einem Expertenforum festgelegten medizinischen, applikationstechnischen sowie galenischen Anforderungsprofilen an ein für den Outdoor-Arbeitsalltag geeignetes Sonnenschutzpräparat bei BK 5103 genügen. Die 10 als besonders geeignet entsprechend der Anforderungsprofile identifizierten Sonnenschutzpräparate wurden anschließend von einem neutralen Prüfinstitut gemäß eines zuvor vom Expertenforum entwickelten Labortestprofils evaluiert. Die effektive Schutzwirkung von zwei die Kriterien am besten erfüllenden Produkten (ein Medizin- und ein kosmetisches Produkt) aus der vom Prüfinstitut erstellten Rankingliste wurden anschließend in einer klinischen Probandenstudie unter Einsatz nicht-invasiver Expositionsmarker in vivo mittels UVB-Bestrahlungsgerät bestimmt.

**Ergebnisse:** Bei der Unterscheidung der Wirksamkeit von kosmetischen versus Medizinprodukten im Angebot der topischen Sonnenschutzpräparate hat das Forschungsvorhaben keinen Unterschied bezüglich der Schutzwirkung vor natürlicher UV-Strahlung gezeigt. Dies betrifft sowohl die zwei insgesamt geeignetsten Produkte, als auch die 8 weiteren vom Prüfinstitut getesteten Produkte. Der reklamierte UVB LSF 50 (+) wurde von allen Produkten erfüllt. Die vom Prüfinstitut erzielten Ergebnisse einer auch durch biometrische Tests nachweisbaren UV-Schutzwirkung ließen sich auch durch die Ergebnisse der Experimentalstudie mit Bestimmung der tatsächlich in der Haut empfangenen UV-Dosis bestätigen.

Es konnten neue Eignungskriterien für Sonnenschutzmittel, die für die Arbeitsplatzsituation von Außenbeschäftigten hoch relevant sind, entwickelt werden. Es hat sich gezeigt, dass die im Rahmen des Forschungsvorhabens entwickelten Anwendungstests in Ergänzung zu den standardisierten EU Pflicht-Wirkaussagen, die Geeignetheit eines Sonnenschutzmittels für die Zielgruppe wesentlich gezielter herausarbeiten können.

Um Sonnenschutzverhalten und Interventionsmaßnahmen zu objektivieren, hat sich der Einsatz von Tesafilmabrissen des Stratum Corneum als eine vielversprechende nicht-invasive Methode zur nicht-invasiven (und damit beliebig oft wiederholbaren) Bestimmung von Expositionsmarkern bei natürlicher UV-Exposition herauskristallisiert. Es konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass UVB-Strahlen den Gehalt an Wachstumsfaktoren im Stratum Corneum beeinflussen. Der auf nicht-invasivem Wege erhobene Parameter „cis-UCA“ wurde bisher noch nie am Arbeitsplatz gemessen und könnte einen innovativen Ansatz zur Evaluierung von Sonnenschutz-Interventionsstudien unter alltäglichen Arbeitsplatz-Bedingungen darstellen. Allerdings sollten die beobachteten Konzentrations-Zeit-Profile der untersuchten Expositionsmarker während der Arbeitswoche und am Wochenende in größeren Studien weiter bestätigt werden.

## Kurzfassung englisch

**Objectives:** The aim of the research project was to carry out a scientific evaluation of suitable sunscreens for use in the therapy and, if applicable, individual prevention of UV-induced skin cancer in insured persons with the occupational disease 5103 (BK 5103) who still work outdoors, in order to create an objective basis for scientifically based recommendations on UV protection.

**Method:** By means of a market analysis a group of 38 commercially available sunscreens was identified in Germany, which meet the medical, application and galenic requirement profiles for a sunscreen suitable for outdoor workers with BK 5103 as defined by an expert forum. The 10 sunscreens identified as particularly suitable in accordance with the requirements were then evaluated by a neutral testing institute according to a laboratory test profile previously developed by the expert forum. The effective protective effect of two products that best met the criteria (a medical and a cosmetic product) from the ranking list established by the testing institute was then determined in vivo in a clinical trial using non-invasive exposure markers by means of a UV therapy device.

**Results:** In distinguishing the efficacy of cosmetic versus medicinal products in the range of sunscreens, the research project did not show any difference in the protective effect against natural UV radiation. This concerns the two altogether most suitable products as well as the 8 other products tested by the testing institute. The claimed UVB SPF 50 (+) was fulfilled by all products. The results achieved by the testing institute of a UV-protective effect could also be proven by biometric tests and were in addition confirmed by the results of the experimental study with determination of the UV dose actually received in the skin.

New suitability criteria for sunscreens, which are much more relevant for the workplace situation of outdoor workers, could be developed. It has been shown that the application tests defined and examined within the framework of the research project can, in addition to the standardised EU mandatory testing methods, determine the suitability of a sunscreen product for the target group in a much more targeted manner.

From the various approaches chosen in the experimental study to objectify sun protection behaviour and intervention measures, the use of tape strips of the stratum corneum has emerged as a promising non-invasive method for the non-invasive (and therefore repeatable as often as desired) determination of exposure markers during natural UV exposure. It could be shown for the first time that UVB

radiation influences the content of growth factors in the stratum corneum. The parameter "cis-UCA", determined by non-invasive means, has never been measured at the workplace before, and could represent an innovative approach for the evaluation of sunscreen intervention studies under everyday workplace conditions. However, the observed concentration-time profiles of the investigated exposure markers during the working week and on weekends need to be further confirmed in larger studies.

## 1. Problemstellung

Seit dem 1. Januar 2015 können bestimmte Entitäten des hellen Hautkrebses (Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung) als Berufskrankheit anerkannt werden. Seit Aufnahme der BK-Nr. 5103 in die Berufskrankheitenliste sind mittlerweile ca. 40.000 Verdachtsfälle den Unfallversicherungsträgern gemeldet und hiervon bereits mehr als 16.000 anerkannt worden (DGUV-Statistiken 2018, SVLFG 2018). Ein Anteil Betroffener mit anerkannter BK 5103 (ca. 20%) ist noch weiterhin beruflich tätig. Auch wenn nach dem TOP-Prinzip der Schutz vor Sonnenstrahlung vorrangig technisch und organisatorisch erfolgen soll, gibt es immer Körperstellen, die auf diese Weise nicht bzw. nicht ausreichend geschützt werden können (z. B. Gesicht, Hände). Die adäquate Versorgung mit topischen Sonnenschutzprodukten von Versicherten mit anerkannter BK 5103 ist deshalb auf sehr lange Sicht von hoher Priorität.

Da in den nächsten Jahren die geburtenstarken Jahrgänge der sechziger und siebziger Jahre - zudem gekennzeichnet durch in den vergangenen Jahrzehnten nahezu fehlender UV-Expositionsprophylaxe bei vergleichsweise ausgeprägter, berufsbedingter UV-Exposition - das Alter erreichen, in dem berufliche Lichtschäden häufig zum Auftreten von Hautkrebs führen (50. bis 80. Lebensjahr), ist eine weitere, signifikante Zunahme der bereits jetzt hohen Zahl von beruflich verursachten Hautkrebserkrankungen der BK-Nr. 5103 zu erwarten. Auch aktuell noch ist ein suffizienter UV-Schutz als Hautkrebs-Primärprävention an den meisten, außenberuflich genutzten Arbeitsplätzen bei Versicherten der verschiedensten Unfallversicherungsträger (UVT) eine in weiten Teilen ungelöste Herausforderung, wo Expositionen von bis zu 5 SED (Standard Erythem Dosis) /Tag üblich sind, wie die kürzlich im Rahmen des Forschungsprojektes GENESIS-UV durchgeführten Expositionsmessungen des IFA bei Beschäftigten in einem breiten Spektrum der verschiedensten Außenberufe gezeigt haben. So wurde z. B. für Hafenarbeiter eine jährliche Exposition von 222 SED gemessen. Maurer/Mauerleute sind dagegen einer durchschnittlich höheren Exposition, nämlich von 435 SED pro Jahr, ausgesetzt. Die gemessenen Werte bei Dachdeckern und Steinbrucharbeitern liegen über 580 SED. 1 SED reicht aus, um bei hellhäutigen Personen des Fitzpatrick-Hauttyps 1 einen Sonnenbrand zu verursachen

(<https://www.dguv.de/ifa/forschung/projektverzeichnis/ifa4228.jsp>).

Hieraus resultiert individuell für die Betroffenen eine weiterhin hohe Krankheitslast sowie für die UVT Kosten im Kontext erforderlicher Therapie- und Entschädigungsleistungen bei anerkannter BK 5103. Aus diesen demographischen

und epidemiologischen Daten, leitet sich ein signifikant zunehmender Bedarf, Strategien zur Reduktion der Krankheitsaktivität bei bereits Erkrankten zu entwickeln. Ein erfolgversprechender Ansatz ist hier, bei Erkrankten den zwangsläufig weiteren Progress durch fortlaufende Exposition von UV-Strahlung auf die erkrankten Hautareale durch optimal wirksame Schutzmaßnahmen zu minimieren. Wenn technische und organisatorische Maßnahmen ausgereizt oder nicht möglich sind, muss der Schutz durch persönliche Schutzmaßnahmen erfolgen. Die Aufwendungen hierfür trägt der Arbeitgeber, wenn im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung eine Gefährdung durch natürliche UV-Strahlung festgestellt wurde. Persönliche Schutzmaßnahmen umfassen schutztechnisch zweckmäßige Kleidung, eine geeignete Kopfbedeckung, und handelsübliche Sonnenschutzpräparate (T-O-P Prinzip). Entsprechend dem T-O-P Prinzip stehen letztere als Bestandteil der persönlichen Schutzausrüstung am Ende der Hierarchie der UV-Schutzmaßnahmen. Dennoch kommt ihnen im Gesamtkonzept von Sonnenschutzmaßnahmen eine kritische Bedeutung zu, dies insbesondere, da bestimmte Hautareale (in der Regel Gesicht und häufig angrenzende Regionen wie Hals/Nacken/Dekolleté, ferner z. T. auch Hände und Unterarme) vielfach durch arbeitsorganisatorische Maßnahmen oft nicht möglich sind bzw. nicht adäquat durch andere Schutz-Maßnahmen (z. B. textiler Sonnenschutz) geschützt werden können. Dass diese Areale auch die häufigsten Lokalisationen von Hautkrebsmanifestationen im Rahmen der BK-Nr. 5103 sind, legt nahe, dass ein suffizienter Sonnenschutz hier bisher nicht ausreichend erfolgt.

Diverse Studien zeigen, dass die Verwendung adäquaten Sonnenschutzes durch die Anwendung von Sonnenschutzpräparaten das Risiko eines Progress oder Wiederauftretens einer Hautveränderung gemäß BK 5103 verringern kann (Perugini et al. 2018; Ulrich et al. 2009). Die in diesem Zusammenhang bei anerkannter BK 5103 von Ärzten derzeit verordneten Präparate sind vielfach als „Medizinprodukte“ eingestuft und oftmals teurer als „kosmetische“ Sonnenschutzpräparate. Die Studienlage zu der Frage, welche Produkte hier besonders geeignet sind, ist aktuell noch dünn. Zu einem beträchtlichen Teil enthalten diese Medizinprodukte Inhaltsstoffe, die für den eigentlichen Zweck „UV-Schutz“ nicht erforderlich sind und zusätzliche Risiken bei langfristiger und erforderlicher Weise auch hochfrequenter Anwendung bergen, z. B. bezüglich der Auslösung von Allergien. Eine wissenschaftliche Grundlage für die dringend erforderlichen diesbezüglichen Vorgaben der UVT fehlt bisher.

Die Akzeptanz von Sonnenschutzpräparaten bei Erkrankten ebenso wie bei Erwerbstätigen im Freien generell hängt von mehreren Faktoren ab, wie z. B. Stabilität, Applizierbarkeit, Wasser- und besonders Schweiß- und Abriebbeständigkeit, Dosierbarkeit, Eignung für den jeweiligen Arbeitsplatz. Unter

Beschäftigten ist das Bewusstsein und somit auch die Anwenderbereitschaft für Sonnenschutz am Arbeitsplatz nach der gegenwärtigen Studienlage nur gering entwickelt (Bauer et al, 2014; Trakatelli et al. 2016). Ferner leidet die Bereitschaft zur Anwendung handelsüblicher, topisch applizierbarer Sonnenschutzpräparate an der für eine kurzzeitige Anwendung in Urlaub oder Freizeit optimierten Galenik und Hautstabilität, die dem Anforderungsprofil für den professionellen Einsatz im beruflichen Umfeld vielfach nicht entspricht.

Das aus 31 europäischen Ländern bestehende EU-geförderte Horizont 2020 COST Projekt „StanDerm“ (*Entwicklung von europäischen Standards zur Prävention von berufsbedingten Dermatosen, inkl. beruflichem Hautkrebs*) hat sich mit dieser entscheidenden Fragestellung eingehend beschäftigt und wesentliche Eckparameter (Lichtschutzfaktor, Wasser- und Schwitzfestigkeit, Galenik, Verträglichkeit, Applikationsmenge, nutzerorientiertes Dosierungsschema und Applikationskonzept) für die Formulierung und wissenschaftliche Evaluation eines aus klinisch-berufsdermatologischer Sicht nachhaltigen und effizienten topischen Sonnenschutzes definiert.

## 2. Forschungszweck/-ziel

Ziel des vorliegenden Forschungsvorhabens ist, - auf Grundlage der von Dermatologen, Arbeitsmedizinern und Epidemiologen im Rahmen von StanDerm ausgearbeiteten und durch einen systematic review präzisierte Eckparameter - nachfolgende Teilprojekte umzusetzen:

- (1) Erstellung eines Anforderungsprofils an topische Sonnenschutzpräparate zur Verwendung in der Prävention von BK 5103 Hauttumoren („Heller Hautkrebs“) sowie §3 Maßnahmen nach erfolgter Anerkennung
- (2) Identifizierung von marktgängigen Präparaten (kosmetische und Medizinprodukte) mit diesen Eigenschaften (laut Hersteller) und konsekutive Objektivierung der herstellerseitig reklamierten Eigenschaften durch ein neutrales, zertifiziertes Prüfinstitut,
- (3) anschließende weitere Evaluierung von zwei geeigneten topischen Sonnenschutzpräparaten aus der Kategorie der Medizin- bzw. aus der Kategorie der Kosmetikprodukte, durch eine Experimentalstudie zur intrinsischen UV-Exposition mit Probanden.

Die primären **Forschungsziele** sind:

1. Die Identifizierung von bei BK 5103 geeigneten Sonnenschutzpräparaten bzw. Produktkategorien (Kosmetik/Medizinprodukt), im Sinne der von StanDerm identifizierten Eckparameter.
2. Evaluation der realen „in vivo“ UV-Schutzwirkung von in Schritt 1 identifizierten Sonnenschutzpräparaten unterschiedlicher Kategorien für die Verwendung bei BK 5103.
3. In vivo Bestimmung der tatsächlich empfangenen (intrinsischen) UV-Strahlung mit nicht-invasiven Expositionsmarkern und damit Evaluation einer zukunftsweisenden, modellhaften Eignungsprüfung von UV-Schutzmaßnahmen in der Prävention von BK 5103 Hauttumoren sowie darüber hinaus individuelles Biomonitoring.

Die Zielgruppe sind hierbei Außenbeschäftigte, die gemäß BK 5103 Definition an hellem Hautkrebs erkrankt sind und in regelmäßigen oder unregelmäßigen Intervallen einer Behandlung bedürfen.



### 3. Methodik

Das Forschungsvorhaben wurde über drei Arbeitspakete realisiert. Im Folgenden sind in der Übersicht die geplanten und tatsächlichen Arbeitsschritte, sowie die Zuordnung der Federführung bei den Forschungsaufgaben zu den einzelnen Kooperationspartnern dargestellt. Alle in der Vorhabensbeschreibung vorgesehenen Aufgaben konnten im Verlauf des Projektes durchgeführt werden. Die im Zeitplan vorgegebenen Meilensteine wurden erreicht.

**Tabelle 1:** Projektablauf und Darstellung der Aufgaben

<b>Projektschritte</b>	<b>Federführung</b>
<b>September 2018 – Januar 2020</b>	
<b><u>Arbeitspaket 0: Projektkoordination</u></b>	<b>Universität Osnabrück</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Studienkoordination, Monitoring Kooperationspartner</li><li>- Durchführung von insgesamt drei Sitzungen des Forschungsbegleitkreises</li><li>- Zwischenbericht, Abschlussbericht</li></ul>	
<b>September 2018 – Oktober 2018</b>	
<b><u>Arbeitspaket 1: Marktanalyse zur Erkundung von Produkten gemäß definierter Eigenschaften (Stabilität, Galenik, Toxizität usw.)</u></b>	<b>Hauttumorzentrum Charité</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Konzeption der Marktanalyse: Vorgehensweise, Instrumente</li><li>- Systematische Recherche zur Identifikation von Herstellern (Literatur, Google Suchmaschine)</li><li>- Entwicklung eines Erhebungsinstruments und Datenerhebung</li><li>- Datenauswertung, inklusive Gewichtung der zu prüfenden Parameter</li><li>- Bericht und Entscheidungsvorlage für Forschungsbegleitkreis</li></ul>	
<b>Oktober 2018 – April 2019</b>	
<b><u>Arbeitspaket 2: Neutrale Prüfung der Kandidatenprodukte durch ein externes Institut</u></b>	<b>Universität Osnabrück</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Vorbereitung und Durchführung des deutschlandweiten Vergabeverfahrens, einschließlich Festlegung der Sekundärparameter</li><li>- Prüfung und Auswertung der eingegangenen Angebote zwecks Zuschlag</li><li>- Auftragserteilung für die Prüfung von 10 Produkten</li><li>- Prüfung der Studienprotokolle für alle Anwendungstests</li><li>- Prüfung des Abschlussgutachtens und der vom Prüfinstitut erstellten Rankingliste</li><li>- Vorbereitung Entscheidungsvorlage für Forschungsbegleitkreis für die Auswahl „2 beste“ Produkt</li></ul>	
<b>Mai 2019 – Januar 2021</b>	

**Arbeitspaket 3: Experimentalstudie zur intrinsischen UV-Exposition mit Probanden**

Coronel  
Institute  
Amsterdam

**Teil 1: In vivo Bestimmung der tatsächlich empfangenen (intrinsischen) UV-Strahlung mit nicht-invasiven Expositionsmarkern im Urin und Tesafilm**

- Vorbereitung Studienprotokoll und Antragstellung Ethikkommission
- Rekrutierung der Probanden
- 3-wöchige in vivo Experimentalstudie mit Expositionsmarkern
- Detaillierte Auswertung der Ergebnisse

**Teil 2: Ermittlung der in vivo Schutzwirkung von Sonnenschutzpräparaten**

- Vorbereitung Studienprotokoll und Antragstellung Ethikkommission
- Rekrutierung der Probanden
- 1-wöchige Durchführung der in vivo Experimentalstudie
- Detaillierte Auswertung der Ergebnisse
- Bericht

Ein schematischer Überblick der im Zeitverlauf des Forschungsvorhabens durchgeführten Arbeitspakete ist in Abbildung 1 dargestellt.

### 3.1 Begründung für Abweichungen

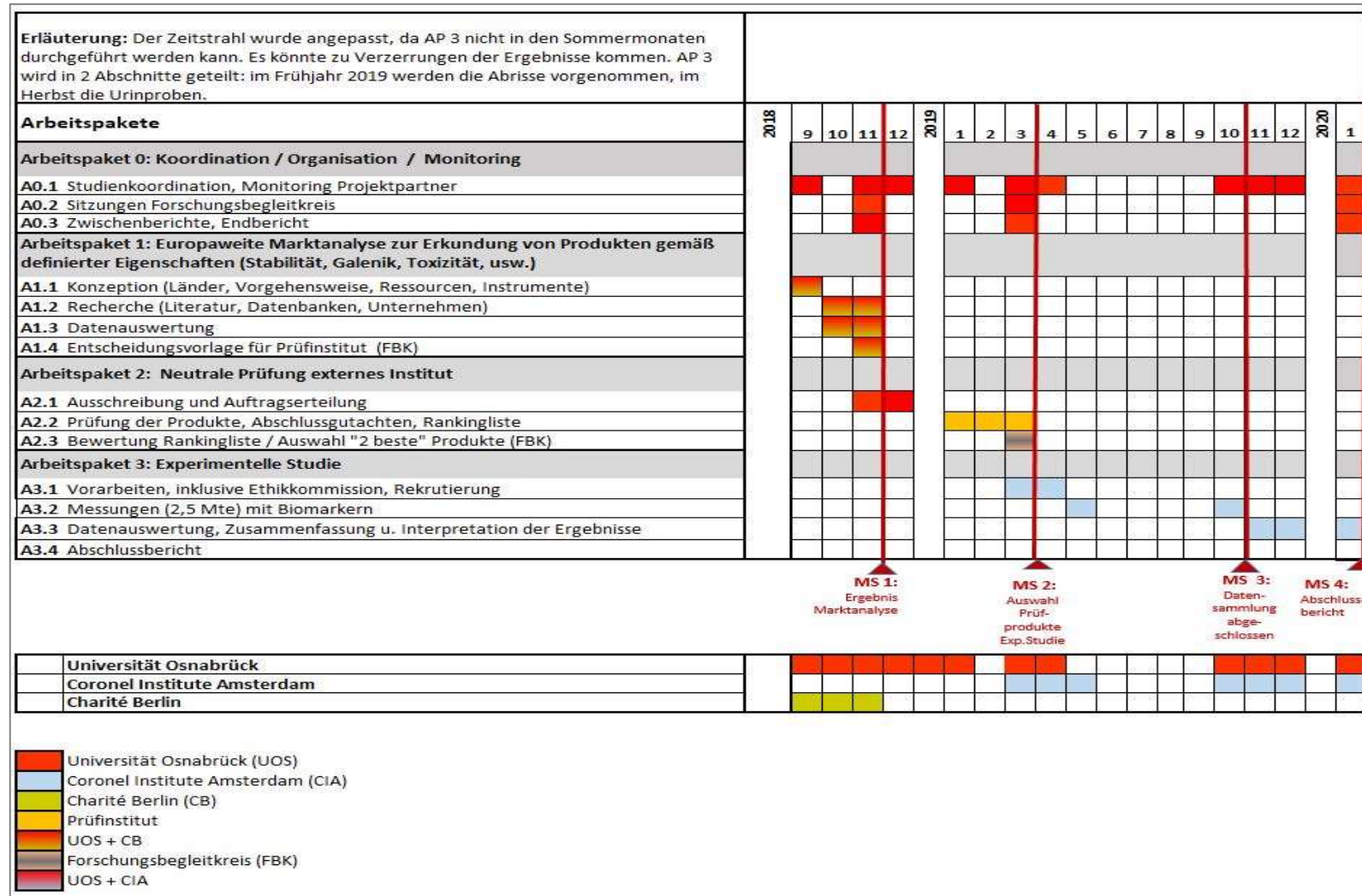
Bei Arbeitspaket 2 gab es eine Abweichung von ca. 1 Monat gegenüber dem ursprünglichen Zeitplan. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die Vorbereitungen für die Tests, inklusive der Rekrutierung, um 3 Wochen verzögert haben. Die Durchführung der Tests von 10 Produkten konnte erst im Februar 2019 in Angriff genommen und die Ergebnisse daraufhin erst am 18. April 2019 dem Forschungsnehmer vorgelegt werden. Dies führte zu einer Verschiebung der 2. Sitzung des Forschungsbegleitkreises um 1 Monat.

Der ursprüngliche Zeitplan für Arbeitspaket 3 (Experimentalstudie: November 2018 – April 2019) konnte aufgrund des verzögerten Beginns des Projektes nicht eingehalten werden. Um Verzerrungen der Ergebnisse zu vermeiden, können in den späten Frühjahrs- und Sommermonaten keine Messungen an der Haut durchgeführt werden, da trotz Probandenaufklärung nicht garantiert werden kann, dass diese sich in diesen Monaten (ungewollt) der Sonne aussetzen. Die Studie wurde deshalb in 2 Teile aufgeteilt. Teil 1 der Studie wurde vom 25. März - 12. April 2019 und Teil 2 im November 2019 durchgeführt. Die Aufteilung hatte keinen Einfluss auf die zu erwartenden Ergebnisse.

Insgesamt ergab sich durch die oben genannten zeitlichen Verzögerungen eine Verschiebung des ursprünglich für den 31. Oktober 2019 geplanten Endes des

Forschungsvorhabens um 3 Monate. Die beantragte kostenneutrale Verlängerung des Forschungsvorhabens wurde im Juni 2018 bewilligt.

**Abbildung 1: Zeitplan der Arbeitspakete im Verlauf des Vorhabens**



### 3.2 Projektkoordination

Die Projektkoordination wurde vorab durch einen Kooperationsvertrag der beteiligten Institute, der Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie der Universität Osnabrück, dem Hauttumorzentrum der Charité und dem Coronel Institute Amsterdam, geregelt.

Das Arbeitspaket 1 (Marktanalyse) wurde federführend von PD Dr. Claas Ulrich, Hauttumorzentrum Charité, durchgeführt. Die Identifizierung von marktgängigen Präparaten (kosmetische und Medizinprodukte) und konsekutive Objektivierung der herstellerseitig reklamierten Eigenschaften durch ein neutrales, zertifiziertes Prüfinstitut (Arbeitspaket 2) wurde federführend von Prof. Dr. Swen Malte John geleitet. Die Experimentalstudie zur intrinsischen UV-Exposition mit Probanden (Arbeitspaket 3) wurde vom Coronel Institut unter der Leitung von Dr. Sanja Kezic, durchgeführt.

Die Finanzmittel wurden gemäß Kooperationsvertrag von den Kooperationspartnern jeweils über die Universität Osnabrück abgefordert.

### 3.3 Sitzungen des Forschungsbegleitkreises

Der Forschungsbegleitkreis hat das Projekt beratend begleitet, um die Projektqualität und Erreichung der Meilensteine abzusichern. Mitglieder waren Vertreterinnen und Vertreter der DGUV, der DGUV-Institute, der hauptbetroffenen UV-Träger und externe Experten aus wissenschaftlichen Einrichtungen.

Der Forschungsbegleitkreis hat an folgenden Daten getagt:

- 22. Oktober 2019,
- 2. Mai 2019 und
- 10. Februar 2020.

## 4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Die Umsetzung des Forschungsvorhabens erfolgte über 3 Arbeitspakete.

### 4.1 Arbeitspaket 1 - Marktanalyse zur Erkundung von Produkten gemäß definierter Eigenschaften. Federführung PD Dr. Ulrich

Mit AP 1 galt es zu klären, inwieweit handelsübliche Sonnenschutzpräparate (Medizinprodukte eingeschlossen) den im europäischen Expertenforum „StanDerm“ aufgestellten medizinischen, rechtlichen, applikations-technischen sowie galenischen Anforderungen an ein für den Outdoor-Arbeitsalltag geeignetes Sonnenschutzpräparat bei BK 5103 vollumfänglich entsprechen. Im Vorfeld zum Forschungsvorhaben wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die Aussagen machen zur Anwendung von Sonnenschutzpräparaten bei Außenbeschäftigten und zu Kriterien für die Akzeptanz der Präparate. Zugleich sollte nach Aussagen zur Effektivität von Sonnenschutzpräparaten bei Außenbeschäftigten gesucht werden.

Zusammenfassend ergab die Literaturrecherche, dass sich keine der identifizierten Studien gezielt der oben genannten Fragestellung gewidmet haben. Von den insgesamt 533 Treffern machen nur 5 Studien Aussagen darüber, welche Art von Sonnenschutzpräparaten von Außenbeschäftigten bevorzugt werden; 28 Studien machen Aussagen über die Häufigkeit der Anwendung von Sonnenschutzpräparaten am Arbeitsplatz und 4 Studien evaluieren die Effekte von Sonnenschutzpräparaten auf Hautschäden und Hautveränderungen bei Außenbeschäftigten. Die untersuchten Studien zeigen, dass die Akzeptanz von Sonnenschutzpräparaten bei Außenbeschäftigten derzeit noch sehr niedrig ist was sich unter anderem auf Faktoren wie die für körperlich Arbeitende inadäquate Galenik, mangelhafte Haut-Stabilität bei körperlicher Arbeit und ungenügende Abriebfestigkeit zurückführen lässt. Ferner zeigen die Studien, dass unter Beschäftigten das Bewusstsein für Sonnenschutz am Arbeitsplatz gering entwickelt ist, und so, zusammen mit der Verfehlung wichtiger Qualitätsfaktoren die Akzeptanz und Compliance in der Anwendung von Sonnenschutzpräparaten gerade in diesen wesentlichen Bereichen unzureichend ist. Insbesondere das Gesicht, die Hände und die Unterarme sind nicht ausreichend geschützt (s. Anlage 1).

Die Ergebnisse der Literaturrecherche bildeten die Grundlage für die in AP 1 durchgeführte systematische Recherche nach Herstellern und Marken von herkömmlichen Sonnenschutzpräparaten in Deutschland, die mittels der GOOGLE Suchmaschine (Volltextsuche) durchgeführt wurde. Die Recherche erfolgte am 30.5.2018, 5.6.2018 und 25.6.2018 unter Verwendung folgender Suchbegriffe: Hersteller Sonnencreme, Sonnenschutz, Hersteller medizinische Produkte

Sonnenschutz, SPF 30, SPF 50, LSF 30, LSF 50+, UV-A UV-B, medizinischer Sonnenschutz, Sonnenschutz/Sonnenschutzmittel für Außenbeschäftigte, Sonnenschutzmittel, Sonnenschutzpräparate.

Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert: Produkte, die sich entweder im höheren Preissegment (über EURO 30) befinden, oder ausdrücklich für Frauen und deren Aussehen werben (z. B. getönte Mittel), nur in hochwertigen Parfümerien (DOUGLAS oder ähnlich) erhältlich sind, oder nicht auf dem deutschen Markt vertrieben werden. Es ist davon auszugehen, dass diese für die Applikation am Arbeitsplatz nicht gekauft werden, was die Forschungsnehmer überzeugte, von einer europäischen Marktstudie Abstand zu nehmen und sich ausschließlich auf den deutschen Markt zu konzentrieren.

Auf Grundlage der einschlägigen Literaturrecherche und der im europäischen Expertenforum „StanDerm“ aufgestellten Anforderungen an Sonnenschutzpräparate wurde ein Erhebungsinstrument zur standardisierten, produktabhängigen Herstellerbefragung entwickelt und durch Experten der Einrichtungen der Forschungsnehmer konsentiert. Der Fragebogen umfasst 11 Fragen mit dichotomer (JA oder NEIN) sowie optional ergänzend offenen Antwortoption. Wenn mit JA beantwortet, sollte der Hersteller nähere Angaben zu Methoden machen und ggf. weitere Informationen hinzufügen (s. Anlage 2: Fragebogen). Für jedes Produkt sollte jeweils ein Fragebogen ausgefüllt werden.

Mit der systematischen Datenbankrecherche konnten 27 Hersteller mit relevantem Marktanteil in Deutschland ermittelt werden, die am 27.06.2018 mittels E-Mail kontaktiert und gebeten wurden den Fragebogen auszufüllen. Ergänzende Telefongespräche (wegen Rückfragen) wurden mit einer Reihe von Herstellern geführt. Es wurden Erinnerungsmails am 17. und 19. Juli 2018 verschickt. Insgesamt wurden 38 eingereichte Fragebögen ausgewertet. Einige Hersteller fügten zusätzlich Produkt- oder Presseinformationen, sowie Publikationen zu Produkttestungen bei, die für die Beantwortung der Fragestellung jedoch nicht relevant waren. Diese Information ist deshalb nicht in die Auswertung mit eingeflossen.

Unter Berücksichtigung der seit 2006 von der Europäischen Kommission erstellten Leitlinien über die Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln und entsprechenden Herstellerangaben (2006/647/EG) und der damit einhergehend standardisierten vorgeschriebenen Testverfahren für die Pflicht-Wirkaussagen zu

- LSF
- UVA und
- Wasserresistenz

wurde dann ein Bewertungssystem erstellt, um die von den Herstellern gelieferte Information auswerten zu können (s. Anlage 3: Bewertungssystem).

Im Bewertungssystem wurde ebenfalls berücksichtigt, dass es auch sogenannte „sekundäre“ Parameter gibt wie:

- Biostabilität auf der Haut bei körperlicher Betätigung
- Einziehzeit
- Kompatibilität mit Textilien (Abriebfestigkeit nach mehreren Stunden)
- Subjektives Hautgefühl nach standardisierter Belastung
- Brennen in den Augen beim Schwitzen
- Staubaufnahme nach Anwendung in Anwesenheit von Schmutz
- Grifffestigkeit („rutschfester Griff“ - Arbeitssicherheit),

die für die Akzeptanz und Wirksamkeit bei Außenbeschäftigten tatsächlich von hoher Relevanz sind. Obwohl für einige dieser Parameter standardisierte Testmethoden nach ISO 24444:2010 existieren, ist deren Prüfung nicht Pflicht. Somit sind diesbezügliche Herstellerangaben gemäß der oben genannten Empfehlung der Europäischen Kommission von 2006 über die Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln nicht vorgeschrieben. Gleichwohl galt es anhand der Erhebung vor allem zu diesen Parametern Angaben von den Herstellern zu erhalten. Entsprechend der Gewichtung dieses Parameters in unserer vorausgehenden Recherche wurde geprüft, ob es auf der Sonnencremepackung Angaben zur Dosierung gibt.

Das Bewertungssystem wurde mit dem FBK abgestimmt und entsprechend überarbeitet. Maßgeblich waren die vom StanDerm-Expertenforum erstellten Kriterien, die durch die systematische Literaturrecherche definiert wurden, sowie weitere Faktoren von dermatologischer Relevanz (z. B. Duftstoffe). Für obligate Kriterien wie LSF, UVA und Wasserresistenz wurden keine Punkte vergeben: diese sind ISO Anforderungen, ohne die ein Produkt nicht auf dem Markt zugelassen werden kann. Bei der Angabe „extra wasserfest“ gab es einen Sonderpunkt. Für die im Fragebogen abgefragten sekundären Parameter wurden Punkte mit gewichteten Faktoren nach Priorität vergeben.

So wurde beispielsweise der Staubaufnahme der Textilien eine geringere Priorität, und somit geringere Punktzahl, gegeben als der Grifffestigkeit. Letzterer wird aus sicherheitstechnischen Gründen eine hohe Priorität zugewiesen. Der Preis wurde nicht berücksichtigt, da dieser nicht als Qualitätskriterium erachtet wurde. Ferner war bei der Auswertung noch zu berücksichtigen, dass maximal 2 Produkte pro Hersteller in die Liste aufgenommen werden, um eine breite Bandbreite an zu prüfenden Produkten unter AP 2 zu ermöglichen. Ebenfalls sollte die Anwesenheit von Duftstoffen geprüft und mit bewertet werden. Einige Hersteller haben



zusätzlich für ihre Produkte besondere Zusatzeigenschaften („brennt nicht in den Augen“ und „weißelt nicht“) aufgeführt, die auf Wunsch des FBK ebenfalls in die Bewertung einbezogen wurden. Die von den Herstellern gelieferte Information wurde zudem durch offizielle und allgemeinverfügbare Produktinformationen abgeglichen.

#### 4.1.1 Ergebnisse der Auswertung der geprüften Parameter bei 38 Produkten<sup>1</sup>

##### *4.1.1.1 LSF/UVA/Wasserresistenz (Pflicht-Wirkaussagen gem. 2006 EU Leitlinie)*

Alle Hersteller gaben an, in der eigenen Produkttestung nach den vorgegebenen ISO und COLIPA<sup>2</sup> Methoden vorgegangen zu sein. Bei der Prüfung „Wasserresistenz“ wird bei der Kennzeichnung zwischen „wasserresistent“ und „extra wasserresistent“ unterschieden: Die von COLIPA vorgegebenen Methoden differieren hierbei jedoch lediglich im Testablauf. Von den 38 von den Herstellern eingereichten Produkten sind sechs als „extra wasserresistent“ und drei als „nicht wasserresistent“ eingestuft.

##### *4.1.1.2 Schweißresistenz*

19 von 38 der ausgefüllten Fragebögen machen zu diesem Parameter unterschiedliche Aussagen. So gibt ein Hersteller an, die Schweißresistenz gemäß der Testmethode eines in Deutschland ansässigen Prüfinstituts zu prüfen, während zwei andere Hersteller die ISO 24444:2010 Prüfmethode anwenden. Diese beinhaltet, dass sich die Probanden 20 Minuten nach dem Auftragen des Präparats für mindestens 60 Minuten schwitzend in kontrollierter Umgebung (Temperatur/ Luftfeuchtigkeit) aufhalten müssen. Ein anderer Hersteller nimmt eine Bewertung aufgrund von Selbstbewertungsfragebögen vor. Andere berufen sich darauf, dass hier entweder keine Methode vorhanden sei bzw. nicht vorgeschrieben wäre, da es hierzu aktuell keine Empfehlung der Europäischen Kommission von 2006 gäbe.

##### *4.1.1.3 Abriebfestigkeit*

Die Abriebfestigkeit wurde lediglich von einem Hersteller auf den Prüfstand gestellt. Alle anderen Produkthersteller haben die Frage, ob dieses Kriterium getestet wurde, mit „Nein“ beantwortet. Es wird argumentiert, dass dieser Punkt im Kontext ihrer Produkte nicht beworben würde und deshalb auch nicht überprüft wird. Ein Hersteller beruft sich auf das Nicht-Vorhandensein einer eigens dafür geschaffenen Methode.

---

<sup>1</sup> Es werden keine Herstellerangaben gemacht.

<sup>2</sup> COLIPA ist der europäische Kosmetikverband.

#### *4.1.1.4 Einziehzeit*

Für acht Produkte wurde die Einziehzeit nicht getestet. Für die restlichen 30 Produkte erfolgte nach Aussage der Hersteller eine Bewertung anhand von internen/externen Anwendertests bzw. -befragungen. Subjektive Aussagen wie „Produkt zieht schnell ein, (ultra)leichte Textur, klebt und fettet nicht, hinterlässt ein angenehm weiches und geschmeidiges Hautgefühl“ wurden überwiegend in diesem Zusammenhang durch von Herstellern befragten Personen gemacht (Werbeaussagen).

#### *4.1.1.5 Anwendung bei körperlicher Belastung*

Für diesen Parameter liegen Informationen nur für drei Produkte, darunter ein Medizinprodukt, vor: im Rahmen einer Studie wurde die Zufriedenheit von 88 Bergführern und Skilehrern nach einem 4-8 stündigen Arbeitstag abgefragt. Fast 80% waren mit der Lotion zufrieden. Bei zwei anderen Produkten wurden Selbstbewertungsfragebögen während einer Verträglichkeitsstudie unter dermatologischer und ophthalmologischer Kontrolle mit je 54 Probanden durchgeführt. 56 % bzw. 36% der Probanden gaben an, das Produkt auch bei sportlichen Aktivitäten zu verwenden. Weitere Hersteller weisen allgemein – ohne Angabe von Ergebnissen - darauf hin, dass die Hautverträglichkeit dermatologisch getestet sei und praxisnahe Anwendertest durchgeführt wurden, um die Akzeptanz zu testen.

#### *4.1.1.6 Kompatibilität Textilien (Absorption nach mehreren Stunden)*

Kein Hersteller hat dieses Kriterium bisher getestet. Auf einigen Produktverpackungen fand sich lediglich der Hinweis, dass das benutzte Produkt Textilien nicht verfärbt; auf anderen Packungen wird empfohlen, den Kontakt mit Textilien zu vermeiden, um Verfärbungen zu vermeiden. Schließlich gibt es Hersteller, die darauf hinweisen, dass ungeachtet einer nicht vorhandenen Prüfmethode, Wirkaussagen zu diesem Parameter gemäß der 2006 EU-Leitlinien nicht erforderlich sind.

#### *4.1.1.7 Staubaufnahme Textilien*

Kein Hersteller hat dieses Kriterium getestet.

#### *4.1.1.8 Hautgefühl/Grifffestigkeit (z. B. bei Einsatz von Werkzeugen (Hammer, Bohrmaschine oder ähnliches) oder Festhalten an Gestängen)*

Bei 24 von 38 Produkten wird auf das subjektive „Hautgefühl“ verwiesen, das durch Anwendertests bzw. Konsumenten-Befragungen eruiert worden sei (Einziehzeit von ca. 5 Minuten). Bei sechs der 24 Produkte wurden diese Anwendertests über einen Zeitraum von drei Wochen zur Beurteilung der Verträglichkeit bei dermatologischen und ophthalmologischen Kontrollen

durchgeführt. Aussagen wie „hinterlässt angenehmes Hautgefühl; klebt und fettet nicht, zieht schnell ein, transparente Formel“ werden genannt. Ein Hersteller hat bei zwei seiner Produkte eine nicht fettende Textur mittels Fotografie festgestellt, um den Nachweis zu erbringen, dass das Produkt schnell einzieht und nicht fettet. Zum Parameter „Griffestigkeit“ wurden keine Aussagen gemacht, da von keinem Hersteller getestet.

#### *4.1.1.9 Dosieranleitung*

Wissenschaftliche Studien belegen, dass - oftmals aus Unkenntnis heraus - eine mangelhafte Dosierung der Sonnenschutzmittel zu Sonnenbränden führen. Vor diesem Hintergrund wurde dieses Kriterium durch den Fragebogen ebenfalls abgefragt, obwohl es für die Auswertung ohne Belang war.

Alle Hersteller machen auf ihren Produkten oder auf dem Beipackzettel Angaben zur Dosieranleitung, die den Empfehlungen der EU-Kommission von 2006 über die Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln und diesbezügliche Herstellerangaben entsprechen. Den diesbezüglich relativ unpräzisen Mindestanforderungen der EU Empfehlungen 2006 entsprechend, fallen die Anleitungen jedoch unterschiedlich aussagekräftig aus. Angaben wie „Geringe Auftragsmengen reduzieren die Schutzleistung erheblich“, „Mehrfach auftragen, um den Sonnenschutz aufrechtzuerhalten, insbesondere nach dem Aufenthalt im Wasser, Abtrocknen und Schwitzen“ sind genauso erlaubt, wie detaillierte Aussagen „Produkt dosierbar über Stranglänge (ein Strang vom Handballen zu der Fingerspitze des Mittelfingers für Gesicht und Hals), Dosieranweisung (über LSF 2mg/cm<sup>2</sup>, Definition Menge pro Areal)“.

#### *4.1.1 10 Sonstige Produktauslobungen*

Einige Hersteller haben noch zusätzlich eine ganze Reihe von „Besonderheiten“ im Sinne von Wirkungsauslobungen ihrer Produkte hervorgehoben. Diese Aussagen erstrecken sich von „besonders für helle Fototypen geeignet“, „bei extremen Bedingungen (Gletscher, Tropen)“, „ohne Weißeffect“, „für im Freien arbeitende Berufsgruppen die UV-A- und UV-B-Sonnenstrahlen in Berührung kommen und für Arbeitnehmer die UV-C Strahlen (z. B. bei Schweißarbeiten) ausgesetzt sind“, über „männliche Zielgruppe“, „ideal für Sportler, Outdoor Tätigkeiten“ und „Bei Arbeiten im Freien unter besonderen Bedingungen (Nässe, Hitze)“.

Bei der Punktevergabe wurden jedoch lediglich die Aussagen „brennt nicht in den Augen“ und „weißelt nicht“ berücksichtigt. Die anderen Angaben wurden aufgrund der recht geringen Nennungen auf den Produkten als nicht relevant für die Fragestellung des Forschungsvorhabens erachtet.

#### 4.1.2 Fazit

Die Auswertung der Fragebögen zeigt sehr deutlich, dass die für die Studie relevanten „sekundären“ Parameter (z. B. Grifffestigkeit, Abriebfestigkeit) von so gut wie keinem Hersteller gezielt geprüft und somit vermutlich auch in der Entwicklung der Produkte nicht gesondert berücksichtigt werden.

Anhand des Bewertungssystems wurde eine Einstufung der Produkte vorgenommen und dem FBK bei seiner ersten Sitzung am 22. Oktober 2018 zur Stellungnahme vorgelegt. Auf Empfehlung des FBK wurden nochmals gezielt einige Hersteller kontaktiert, von denen wir vorher keinen Rücklauf erhalten hatten, die aber Produkte herstellen, die nach Aussagen der UVT-Vertreter im FBK von den Versicherten als sehr gut verträglich empfunden werden.

Die neue Auswertung wurde dem FBK im Umlaufverfahren im November 2018 nochmals zur Bewertung vorgelegt und die Liste der 10 zu prüfenden Produkte wurde im Dezember 2018 konsentiert. Unter den 10 Produkten befanden sich auch zwei Medizinprodukte.

**Tabelle 2:** Übersicht der 10 ausgewählten Produkte

<b>Produkt</b>	
P1	Kosmetisches Produkt
P2	Kosmetisches Produkt
P3	Kosmetisches Produkt
P4	Kosmetisches Produkt
P5	Kosmetisches Produkt
P6	Kosmetisches Produkt
P7	Medizinprodukt
P8	Medizinprodukt
P9	Kosmetisches Produkt
P10	Kosmetisches Produkt

## 4.2 Arbeitspaket 2 - Neutrale Prüfung durch ein externes Institut. Federführung: Prof. Dr. Swen Malte John

Für die Beauftragung eines unabhängigen Prüfinstituts, das insgesamt 10 Sonnencremes mit einem SPF 50 gemäß vorher bestimmter Testparameter (Literaturrecherche), die für die Anwendung bei Außenbeschäftigten geeignet sein könnten, neutral zu testen hatte, musste deutschlandweit eine Ausschreibung vorgenommen werden. Aufgrund des vorgesehenen Auftragsvolumens (unter 200.000 €) war keine EU-weite Ausschreibung notwendig. Hierfür wurde ein Leistungsverzeichnis erstellt, das aus 2 Teilen bestand.

**Teil 1** beinhaltete die standardisierten Verfahren, um die EU Pflicht-Wirkaussagen wie SPF, UV-A und Wasserresistenz - für die Zulassung eines Produktes erforderlich - zu überprüfen.

**Teil 2** beinhaltete neuartige, innovative Testverfahren zur Evaluation der Anwendungsqualität von Sonnenschutzpräparaten bei körperlich arbeitenden „Outdoor“ Arbeitern. Für diese „sekundären“ Parameter existieren unseres Wissens bisher keine (standardisierten) Testmethoden. Hierzu wurden durch Abwandlung von bereits etablierter bzw. Entwicklung komplett neuer Testverfahren eine Prüfserie entwickelt, die es bisher noch nirgends in der Evaluation von Sonnenschutzprodukten gab. Bei der Prüfung der Präparate in Teil 2 war besonders zu berücksichtigen, dass die Anforderungen an ein täglich anzuwendendes Sonnenschutzmittel durch im Außenbereich Arbeitende in der Regel andere sind, als die der in der Entwicklung handelsüblicher Sonnenschutzprodukte im Vordergrund stehenden Zielgruppe der Urlauber und Freizeitanwender. Gerade die sekundären Parameter haben einen besonderen Einfluss für die Akzeptanz und Effektivität von Sonnenschutzpräparaten bei Außenbeschäftigten.

Die Ausschreibung wurde am 2. Oktober 2018 in zwei Portalen ([ausschreibungen@bi-medien.de](mailto:ausschreibungen@bi-medien.de), [ausschreibungen@submission.de](mailto:ausschreibungen@submission.de)) durch die zentrale Beschaffungsstelle der Universität Osnabrück online gestellt. Die Angebotsabgabefrist war der 05.11.2018. Insgesamt wurden zwei Angebote abgegeben. Basierend auf den vorab definierten Zuschlagskriterien ging der Zuschlag an das Institut *proDerm*, da es ein preislich günstigeres Angebot machte, innovativere Ansätze für Teil 2 unterbreitete und die Einhaltung des Zeitplans zusagte. Damit konnte das Risiko eines großen Zeitverzugs vermieden werden.

Das Institut wurde beauftragt vom 1. Februar 2019 bis 30.04.2019 die in Tabelle 2 aufgeführten Produkte zu testen.

Die verschiedenen primären und sekundären Parameter wurden im Rahmen mehrerer Untersuchungsabläufe (Studien) vom Institut untersucht. Dafür wurden insgesamt 24 Probanden mit Fitzpatrick Hauttyp I-III zwischen 18 und 70 Jahre alt und mit einer gesunden Haut in den Testbereichen, rekrutiert. Alle Probanden mussten zu Beginn der Studien eine Zustimmung zur Teilnahme unterschreiben und sich verpflichten zu den geplanten Besuchen zu erscheinen. Sie wurden angewiesen, innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn der Studie auf Sonneneinstrahlung, UV-Therapie und/oder künstliche Bräune auf den Testarealen zu verzichten. Ferner sollten sie während des gesamten Studienverlaufs keine kosmetischen Produkte (z. B. Cremes, Lotionen, ölhaltige Produkte) noch irgendwelche Haarwaschmittel, Seifen oder Bade- bzw. Duschprodukte auf die Testflächen auftragen. Die Testmaterialien wurden von den Herstellern in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt. Vor Beginn jeder Studie wurde vom Forschungsleiter die Zustimmung für das jeweils dazugehörige Studienprotokoll eingeholt.

Die Zusammenfassung aller Testergebnisse erfolgte im Rahmen eines Rankings. Tabelle 3 zeigt die jeweiligen Mittel- bzw. Medianwerte pro Produkt und pro untersuchtem Parameter. Die Ergebnisse für die EU-Pflichtaussagen sind immer in Bezug auf den geclaimten Schutz zu lesen. In Tabelle 4 erfolgt ein Ranking der Produkte untereinander je untersuchtem Parameter, sowie ein Ranking über die Anwendungstests und ein Ranking über die LSF-Testungen. Danach wurde ein Gesamtranking über alle Parameter vorgenommen. Je kleiner die Summe der Rankings, desto besser hat das Produkt abgeschnitten. Mit Farben werden außerdem die „besten“ bis „schlechtesten“ Produkte je Rankingkategorie markiert (grün, gelb, rot). Das Ranking wurde dabei nach verschiedenen Parametern/Methoden durchgeführt. In Abstimmung mit dem Forschungsbegleitkreis erschien das hier vorgenommene Ranking für die Fragestellung des Forschungsvorhabens als am angemessensten.

**Tabelle 3:** Ranking der Produkte nach Mittel- bzw. Medianwert pro untersuchtem Parameter

	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M
Produkt	P 1	P 2	P 3 (Medizinprodukt)	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8 (Medizinprodukt)	P 9	P 10
Parameter										
Einziehvermögen *1	17	22	17	18	18	21	16	22	17	18
Sand/Staub - Anheftung *2	2,63	3,93	3,97	3,56	3,17	3,85	3,04	1,67	3,61	3,96
T-Shirt-Abrieb *3	3,82	3,83	3,74	3,53	4,19	4,06	3,71	3,43	4,04	3,43
Hautgefühl Holz *4	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Hautgefühl Metall *5	1,5	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Grip/Rutschfestigkeit Holz *6	2	3	3	3	3,5	3	3	2	3,5	2
Grip/Rutschfestigkeit Metall *7	2	2	3	3	4	3	3	2	2,5	2
Weißbleffekt *8	3	2	1	4	5	1	2	4	1	5
Augenbrennen nach Steppen *9	0,3	0	0,4	0,2	0,6	0,2	0,2	0,4	0,2	0,5
(Very) Water-Resistance (MW) *10	45 VWR	41 VWR	26.2 Nein	37.1 VWR	57.4 VWR	50.2 WR	58.3 WR	42.1 WR	49 WR	45.3 WR
Dry SPF (MW) *11	78,5	59,6	64,9	59,8	82,6	54,3	77,7	64,2	66,8	83,2
SPF nach SWEAT (MW) *12	75,3	37,1	52,4	31,4	58,9	47,4	31,7	32,5	63	44,2
UVA in-vitro *13	Ratio: 3.3 Crit.Wavel.: 374.5	Ratio: 4.1 Crit.Wavel.: 375	Ratio: 1.7 Crit.Wavel.: 381.2	Ratio: 5.2 Crit.Wavel.: 372.7	Ratio: 2.2 Crit.Wavel.: 377.5	Ratio: 1.9 Crit.Wavel.: 379.5	Ratio: 4.5 Crit.Wavel.: 376.6	Ratio: 2.5 Crit.Wavel.: 379.5	Ratio: 1.9 Crit.Wavel.: 381.5	Ratio: 2.4 Crit.Wavel.: 378.8
	<b>Hinweise/Kommentare/Scores</b>									
*1	Summe Probanden, die nach 1 oder 2 Minuten das Produkt als bereits eingezogen angesehen haben									
*2	Bewertung durch 3 Experten vom Foto, Mittelwerte betrachtet; <b>Score: 1 = keine , 2 = sehr leichte, 3 = leichte , 4 = mäßige , 5 = hohe Staubanhaftung</b>									
*3	Bewertung durch 3 Experten vom Foto, Mittelwerte betrachtet; <b>Score: 1 = kein , 2 = sehr leichter, 3 = leichter, 4 = mäßiger, 5 = hoher Abrieb</b>									
*4	Subjektive Bewertung, Mediane betrachtet; <b>Score: 1 = sehr gutes, 2 = gutes, 3 = mäßiges, 4 = unangenehmes, 5 = sehr unangenehmes Hautgefühl</b>									
*5	Subjektive Bewertung, Mediane betrachtet; <b>Score: 1 = sehr gutes, 2 = gutes, 3 = mäßiges, 4 = unangenehmes, 5 = sehr unangenehmes Hautgefühl</b>									
*6	Subjektive Bewertung, Mediane betrachtet; <b>Score 1 = sehr gute Grifffestigkeit, 2 = gute Grifffestigkeit, 3 = mäßige Grifffestigkeit, 4 = rutschig, 5 = sehr rutschig</b>									
*7	Subjektive Bewertung, Mediane betrachtet; <b>Score 1 = sehr gute Grifffestigkeit, 2 = gute Grifffestigkeit, 3 = mäßige Grifffestigkeit, 4 = rutschig, 5 = sehr rutschig</b>									
*8	Ranking durch 2 Experten vom Foto, wenig weißeln über stark weißeln (von 1 bis X)									
*9	Subjektive Bewertung, Mittelwerte betrachtet; <b>Score: 0 = kein, 0.5 = sehr leichtes, 1 = leichtes, 2= mäßiges, 3 = starkes Brennen</b>									
*10	Mittelwerte betrachtet, Very Water Resistance und Water Resistance getrennt gerankt. Nicht erlangte Water Resistenz mit 10 Punkten belegt									
*11	Mittelwerte betrachtet									
*12	Mittelwerte betrachtet									
*13	Ratio betrachtet; Soll: Ratio ≤ 3, Critical Wavelength > 370									

**Tabelle 4:** Ranking der Produkte untereinander je untersuchtem Parameter

	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M
Produkt	P1	P2	P3 (Medizinprodukt)	P4	P5	P6	P7	P8 (Medizinprodukt)	P9	P10
Parameter										
Einziehvermögen	4	1	4	3	3	2	5	1	4	3
Sand/Staub - Anheftung	2	8	10	5	4	7	3	1	6	9
T-Shirt-Abrieb	5	6	4	2	9	8	3	1	7	1
Hautgefühl Holz	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Hautgefühl Metall	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Grip/Rutschfestigkeit Holz	1	2	2	2	3	2	2	1	3	1
Grip/Rutschfestigkeit Metall	1	1	3	3	4	3	3	1	2	1
Weißeleffekt	3	2	1	4	5	1	2	4	1	5
Augenbrennen nach Steppen	2	1	2	2	3	2	2	2	2	3
SPF nach SWEAT (MW)	1	7	4	10	3	5	9	8	2	6
	21	32	34	35	38	34	33	23	31	33
Ranking Anwendungstests	1	4	6	7	8	6	5	2	3	5
	VERY WATER Resistance					WATER Resistance				
(Very) Water-Resistance (MW)	2	3	10	4	1	2	1	5	3	4
Dry SPF in vivo (MW)	3	9	6	8	2	10	4	7	5	1
UVA in-vitro	6	7	1	9	3	2	8	5	2	4
	11	19	17	21	6	14	13	17	10	9
Ranking LSF	4	8	7	9	1	6	5	7	3	2
<b>Summe Alle</b>	<b>32</b>	<b>51</b>	<b>51</b>	<b>56</b>	<b>44</b>	<b>48</b>	<b>46</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	<b>42</b>
<b>Ranking Alle</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

grün= gut; gelb= mittel; rot=schlecht



#### 4.2.1 Prüfung des Lichtschutzfaktors (LSF)

Die 10 Sonnenschutzprodukte wurden in Anlehnung an ISO EN 24444 (2010) im Screening in vivo überprüft. Nach der COLIPA-Methode wird unter Einsatz eines gefilterten Sonnensimulators, welcher das UVA- und UVB-Spektrum des Sonnenlichts in einem Wellenlängenbereich von 290-400 nm abdeckt, nach standardisiertem Auftragen von Sonnenschutzpräparaten (2mg Sonnenschutzpräparat je cm<sup>2</sup> Haut) Testareale auf dem Rücken verschiedenen UV-Dosen ausgesetzt, und die Erhöhung der Hautrötungsschwelle 24 Std. später (minimale Erythemdosis, MED) und damit auch der LSF bestimmt.

Der LSF ist ein Maß dafür, um welchen Faktor man sich mit einem Sonnenschutzmittel länger der Sonne aussetzen kann, ohne einen Sonnenbrand zu bekommen, als dies mit der jeweils individuellen Eigenschutzzeit ohne Sonnenschutzmittel möglich wäre. Zur Ermittlung der Dauer, die man vor einem Sonnenbrand geschützt ist, wird der Lichtschutzfaktor mit der Eigenschutzzeit multipliziert. Der UVB-Anteil ist hauptsächlich für die Entstehung des Sonnenbrands verantwortlich.

Für das Ranking der Testprodukte wurden die LSF-Mittelwerte (Tabelle 3) betrachtet. Die Produkte wurden aufsteigend mit Werten zwischen 1 bis 10 bewertet, wobei eine Bewertung von "1" dem höchsten LSF und "10" dem niedrigsten LSF entsprach (Tabelle 4). Bei allen Produkten konnte der ausgelobte Sonnenschutzfaktor bestätigt werden.

Die drei Produkte mit den höchsten Lichtschutzfaktoren (LSF >75) waren:

- Produkt 10 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 5 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 1 (kosmetisches Produkt).

#### *Prüfung UVA-Schutz*

Die Prüfung des UVA-Schutzes der Sonnenschutzprodukte erfolgte in-vitro gemäß ISO 24443. Für das Ranking der Testprodukte wurde das *Verhältnis*, das sich aus dem in vivo bestimmten Lichtschutzfaktor (LSF Etikett) und dem in vitro bestimmten UVA-Schutzfaktor (UVAPF) ergibt, ermittelt:

$$\text{Ratio} = \frac{SPF_{\text{label}}}{UVAPF}$$

Der empfohlene Maximalwert liegt bei 3 (Empfehlung der EU-Kommission von 2006). Zudem wurde die kritische Wellenlänge miteinbezogen, welche laut den Empfehlungen der EU-Kommission über 370 nm liegt.

Je nach dem ermittelten Verhältnis und der Höhe der kritischen Wellenlänge (Tabelle 3), wurden die Testprodukte der Reihenfolge nach sortiert, wobei das Produkt mit dem besten UVA-Schutz mit "1" und das mit dem geringsten UVA-Schutz mit "9" bewertet wurde (Tabelle 4). Für sechs von 10 Produkten konnte ein ausreichender UVA-Schutz (Ratio < 3) belegt werden. Bei vier Produkten wurde der empfohlene Maximalwert überschritten.

Insbesondere

- Produkt 2 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 4 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 7 (kosmetisches Produkt)

wiesen keinen ausreichenden UVA-Schutz auf.

Den besten UVA-Schutz boten

- Produkt 3 (Medizinprodukt)
- Produkt 6 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 9 (kosmetisches Produkt).

#### 4.2.2 Prüfung auf Wasserfestigkeit

Laut Herstellerangaben zeichnet sich die eine Hälfte der zu testenden Produkte durch "Wasserresistenz" und die andere durch eine "Extra Wasserresistenz" aus. Diese Angaben sollten im Rahmen dieses Tests im Screening überprüft werden. Die Prüfung der Wasserfestigkeit erfolgte nach der COLIPA-Methode, bei der vor und nach dem Wasserkontakt im Whirlpool der Lichtschutzfaktor gemessen wird. Ein Produkt wird als „wasserfest“ bezeichnet werden, wenn der nach zweimal 20 Minuten Wasserkontakt gemessene Lichtschutzfaktor mindestens noch halb so hoch ist wie vor dem Wasserkontakt. Für die Auslobung „extra wasserfest“ muss dies noch nach viermal 20 Minuten Wasserkontakt gegeben sein.

Für das Ranking wurden die LSF-Mittelwerte (Tabelle 3) betrachtet. Die Bewertung erfolgte getrennt in die zwei Produktgruppen (Gruppe 1: "wasserresistent" und Gruppe 2 "extra wasserresistent"), wobei eine Bewertung von "1" dem höchsten LSF und "5" dem niedrigsten LSF entsprach (Tabelle 4). Konnte die Wasserfestigkeit nicht bestätigt werden, wurde das Produkt mit 10 Punkten bewertet. Schnitten zwei Produkte nahezu gleich ab, erhielten beide die geringstmögliche/bestmögliche identische Bewertung.

Die ausgelobte Wasserfestigkeit der Produkte konnte im Screening tendenziell bestätigt werden. Die beste Extra-Wasserfestigkeit zeigten das Produkt 5 (kosmetisches Produkt) und das Produkt 1 (kosmetisches Produkt), während in der Gruppe der wasserfesten Produkte das Produkt 7 (kosmetisches Produkt) am besten abgeschnitten hat.

#### 4.2.3 Biostabilität auf der Haut bei körperlicher Betätigung (LSF nach Schwitzen)

Zur Bestimmung der Biostabilität auf der Haut bei körperlicher Betätigung wird der Lichtschutzfaktor mit Hilfe eines Sonnensimulators in Anlehnung an die ISO-24444 (November 2010) nach einer Simulation schweißtreibender Arbeit durch körperliche Betätigung der Probanden auf einem Stepper 4 Stunden nach der Produktapplikation untersucht. Für das Ranking der Produkte wurden die LSF-Mittelwerte (Tabelle 3) betrachtet, wobei eine Bewertung von "1" dem höchsten SPF und 10 dem niedrigsten SPF entsprach (Tabelle 4).

Die Biostabilität der untersuchten Sonnenschutzprodukte nach körperlicher Betätigung war sehr unterschiedlich. Während bei einigen Produkten der LSF um fast die Hälfte abnahm (Produkt 4, Produkt 7, Produkt 8), wiesen andere Produkte (Produkt 1, Produkt 9, Produkt 5) nach zweimaligem Schwitzen und 4 Stunden nach der Produktauftragung immer noch den auf der Packung ausgelobten LSF auf. Die beste Biostabilität zeigte hierbei Produkt 1 (kosmetisches Produkt).

#### 4.2.4 Einziehzeit/Einziehvermögen

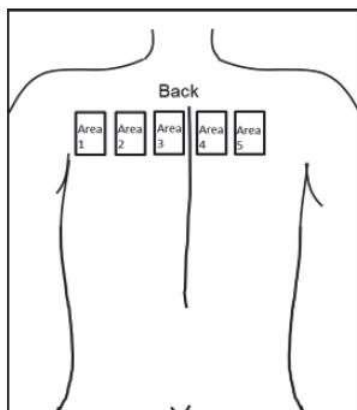
Die Probanden wendeten die Testprodukte auf den Handrücken an. Nach 1, 2 und 3 Minuten bewerteten die Probanden das Einziehvermögen des jeweiligen Produktes mit "Ja – das Testprodukt ist eingezogen" oder "Nein – das Testprodukt ist noch nicht eingezogen". Wenn nach 3 Minuten Einziehzeit die Bewertung mit Nein beantwortet wurde, erfolgte eine erneute Abfrage nach 10 Minuten Einziehzeit.

Für das Ranking der Testprodukte wurde die Summe der Probanden, die angegeben haben, dass das jeweilige Produkt innerhalb von 1 oder 2 Minuten eingezogen ist, ermittelt (Tabelle 3). Betrug die Absorptionszeit 3 Minuten oder länger wurde sie nicht in das Ranking einbezogen, da dies zu einer schlechteren Differenzierung der Produkte geführt hätte. Wenn nur eine Absorptionszeit von einer Minute berücksichtigt worden wäre, wären die zum Teil großen Unterschiede der längeren Absorptionszeiten nicht einbezogen worden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hätte. Schnitten zwei Produkte nahezu gleich ab, erhielten beide die geringstmögliche/bestmögliche identische Bewertung (Tabelle 4).

Die Einwirkzeiten der meisten Produkte betrug weniger als 3 Minuten. Nur für einige Produkte gaben einzelne Probanden eine Einwirkzeit von bis zu 10 Minuten an. Das beste Einziehvermögen zeigten die Produkte 2 (kosmetisches Produkt) und 8 (Medizinprodukt). Die Mehrheit der Probanden bestätigte für beide Produkte die kürzeste Einwirkzeit.

#### 4.2.5 Staubaufnahme nach Anwendung in Anwesenheit von Schmutz (Sand-/Staubanhaftung)

Die Produkte wurden auf dem Rücken der Probanden auf definierte Testareale (ca. 5 cm X 10 cm groß) aufgetragen (s. Abbildung 3).



**Abbildung 2:** Testareale auf dem Rücken (Test Sand-/ Staubanhaftung)

Nach einer Einwirkzeit von 15 Minuten wurden die Areale auf eine standardisierte Weise mit Sand bestreut. Anschließend wurde überschüssiger Sand mit einem Pinsel sanft entfernt.

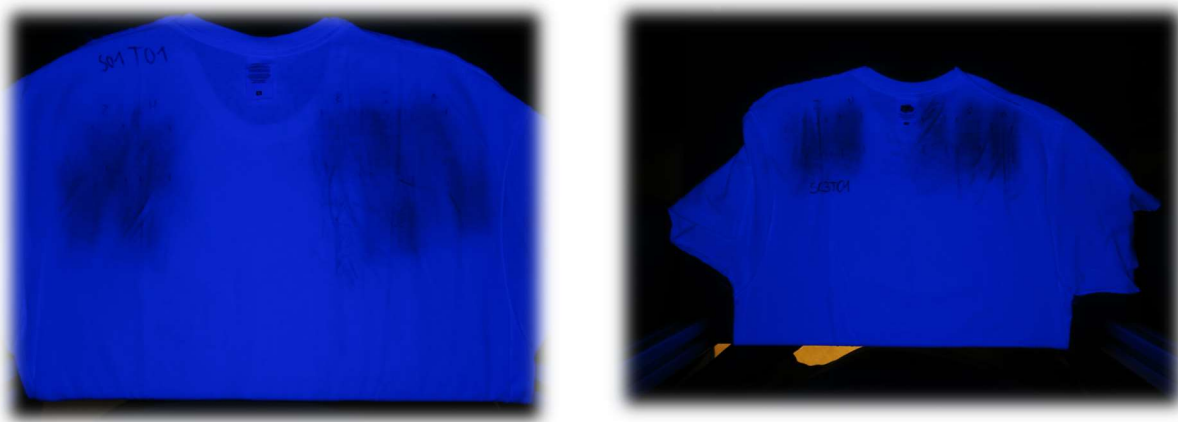
Es wurden dann Fotos von dem Rücken aufgenommen und die Areale von 3 Experten mit Hilfe von folgendem Score bewertet:

- 1 = keine Staubanhaftung
- 2 = sehr leichte Staubanhaftung
- 3 = leichte Staubanhaftung
- 4 = mäßige Staubanhaftung
- 5 = hohe Staubanhaftung.

Für das Ranking der Produkte wurden die Mittelwerte betrachtet (Tabelle 3) und entsprechende Werte zugeordnet (Tabelle 4). Es wurden Rankingwerte von 1 bis 10 vergeben, wobei eine Bewertung von "1" der geringsten und "10" der höchsten Staubanhaftung entsprach. Das Produkt mit der geringsten Staubanhaftung war eindeutig das Produkt 8 (Medizinprodukt).

#### 4.2.6 Kompatibilität mit Textilien (Absorption nach mehreren Stunden), Prüfung Abriebtest

Die Produkte wurden auf dem Rücken der Probanden auf definierte Testareale aufgetragen. Nach einer Einwirkzeit von 15 Minuten zogen die Probanden ein weißes T-Shirt an und trugen dieses über einen Zeitraum von 4 Stunden ( $\pm$  30 Minuten). Anschließend wurden die T-Shirts ausgezogen und Fotos von der inneren Seite des T-Shirts im Dunkeln unter Beleuchtung mit einer "Wood Lamp" (Schwarzlichtlampe) aufgenommen. Unter dieser speziellen Beleuchtung werden Sonnencreme-Flecken auf den weißen T-Shirts als dunkle Flecken sichtbar (Abb. 3).



**Abbildung 3:** benutzte T-Shirts mit Schwarzlichtlampe untersucht

Anhand der Fotos wurden die verschiedenen Areale von drei Experten mit Hilfe von folgendem Score bewertet:

- 1 = kein Abrieb
- 2 = sehr leichter Abrieb
- 3 = leichter Abrieb
- 4 = mäßiger Abrieb
- 5 = hoher Abrieb.

Für das Ranking der Produkte wurden die Mittelwerte betrachtet (Tabelle 3) und entsprechende Rankingwerte zugeordnet (Tabelle 4). Es wurden Werte von 1 bis 10 vergeben, wobei eine Bewertung von "1" dem geringsten und "10" dem höchsten Abrieb entsprach. Schnitten zwei Produkte nahezu gleich ab, erhielten beide die geringstmögliche/bestmögliche identische Bewertung. In Bezug auf die Kompatibilität mit Textilien schnitten alle untersuchten Produkte ähnlich ab. Es konnten keine großen Unterschiede festgestellt werden. Die Produkte mit dem geringsten Abrieb waren Produkt 8 (Medizinprodukt) und Produkt 10 (kosmetisches Produkt).

#### 4.2.7 Subjektives Hautgefühl und Rutschfestigkeit nach standardisierter Belastung ("rutschfester Griff")

Die Probanden beurteilten das Hautgefühl bzw. die Rutschfestigkeit 3 Minuten nach Anwendung des jeweiligen Testproduktes in den Handflächen. Zur Bewertung beider Parameter hielten sich die Probanden nacheinander mit der einen Hand an einer Stange aus Holz (Hammer) und mit der anderen Hand an einer Metallstange fest (s. Abb. 4).



**Abbildung 4:** Prüfung der Rutschfestigkeit mit Holzhammerstange und Metallstange

Die Bewertung des Hautgefühls bzw. der Rutschfestigkeit erfolgte mit Hilfe von folgender Skala:

- 1 = sehr gutes Hautgefühl/ Rutschfestigkeit
- 2 = gutes Hautgefühl/ Rutschfestigkeit
- 3 = mäßiges Hautgefühl/ Rutschfestigkeit
- 4 = unangenehmes Hautgefühl/ Rutschfestigkeit
- 5 = sehr unangenehmes Hautgefühl/ Rutschfestigkeit.

Für das Ranking der Produkte wurden die Medianwerte betrachtet (Tabelle 3) und entsprechende Rankingwerte 1-10 zugeordnet (Tabelle 4). Schnitten zwei Produkte gleich ab, erhielten beide die geringstmögliche/bestmögliche identische Bewertung.

Bezüglich des Hautgefühls wurde zwischen den Produkten und zwischen der Holz- und der Metallstange nur wenig Unterschiede festgestellt. Die beste Griffestigkeit war nach Anwendung von Produkt 8 (Medizinprodukt), Produkt 10 (kosmetisches Produkt) und Produkt 1 (kosmetisches Produkt) gegeben, wobei letzteres auch in Bezug auf das Hautgefühl am besten abschnitt.

#### 4.2.8 Augenverträglichkeit (subjektive Bewertung des Augenbrennens nach Schwitzen)

Um die Augenverträglichkeit der Testprodukte zu untersuchen, wurden die Testprodukte auf dem Gesicht angewendet. Es erfolgte die subjektive Bewertung des Augenbrennens nach induziertem Schwitzen durch sportliche Betätigung der Probanden auf einem Stepper (jeweils 40 Minuten mit darauffolgender Pause, bei einer Raumtemperatur von ca. 25°C) mit Hilfe folgender Skala:

- 0 = kein Brennen
- 0.5 = sehr leichtes Brennen
- 1 = leichtes Brennen
- 2 = mäßiges Brennen
- 3 = starkes Brennen.

Für das Ranking der Augenverträglichkeit wurden die Mittelwerte der Scores betrachtet (Mittelwerte siehe Tabelle 3, Scores siehe Tabelle 4).

Das einzige Produkt, bei dem nach dem Schwitzen kein Augenbrennen bemerkt wurde, war das Produkt 2 (kosmetisches Produkt).

#### 4.2.9 Weißeleffekt

Während der Studiendurchführung wurde bemerkt, dass nach der Anwendung einiger Testprodukte weiße Produktreste auf der Haut (sog. "Weißeleffekt") verblieben. Daher wurde dieser Weißeleffekt als zusätzlicher Parameter nachträglich in die Studie aufgenommen und entspricht somit der vom FBK ausgesprochenen Empfehlung, diesen bei der Bewertung eines Produktes mit zu berücksichtigen. Dazu wurden die Testprodukte auf dem Rücken eines Probanden auf definierte Testareale aufgetragen und nach einer Einwirkzeit von 15 Minuten Fotos aufgenommen. Am Ende des Tests wurden mit Hilfe der aufgenommenen Fotos die verschiedenen Areale von zwei trainierten Bewertern nach dem Weißeleffekt beurteilt. Eine Bewertung von 1 entsprach dem Produkt mit dem geringsten und 5 mit dem höchsten Weißeleffekt. Schnitten zwei Produkte nahezu gleich ab, erhielten beide die geringstmögliche/bestmögliche identische Bewertung (Tabellen 3 und 4).

Die Produkte mit dem geringsten "Weißeleffekt" waren:

- Produkt 3 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 6 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 9 (kosmetisches Produkt).



#### 4.2.10 Fazit

Die durchgeführten Anwendungstests sollten einer Arbeitssituation von im Außenbereich körperlich Beschäftigten und damit Vertreter der typischerweise von aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen im Sinne der BK 5103 betroffenen Mitglieder der Gruppe sogenannter „Outdoor worker“ bzw. Außenbeschäftigten so praxisnahe wie möglich sein, da mittelfristig angestrebt wird, derartige Tests zu standardisieren. Die angegebenen Parameter, wie beispielsweise T-Shirt Abrieb, Weißeleffekt und Schweißfestigkeit, Augenbrennen durch Schwitzen, basieren auf der durchgeführten systematischen Literaturrecherche zur Akzeptanz von Sonnenschutzmitteln bei Außenbeschäftigten, und wurden vom FBK in der 1. Sitzung gebilligt. Obwohl nicht alle Parameter gleich relevant sind, werten wir die hier vorgelegten Ergebnisse dennoch als sehr aussagekräftig und wegweisend für zukünftige Produktprüfungen aber auch für eine neue Generation zu entwickelnder Sonnenschutzmittel.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass alle geprüften Sonnenschutzmittel den auf der Packung ausgelobten Sonnenschutz auch in den Testungen einhielten.

In der in vivo LSF-Testung liegen neun Produkte im auf der Verpackung angegebenen Bereich. Lediglich Produkt 3 (kosmetisches Produkt) erfüllt nicht die ausgelobte „extra Wasserresistenz“. Produkt 1 (kosmetisches Produkt) hat beispielsweise für den Parameter „Dry SPF (LSF)“ einen Mittelwert von 78,5 und für „LSF nach Sweat“ einen Mittelwert von 75,3 erreicht. Nach EU-Richtlinien darf aber nur ein LSF bis zu 50 (+) geclaimt werden. Diese Ergebnisse spiegeln somit außerordentlich gute Werte bezüglich UVB Schutz wieder. Beim Produkt 8 (Medizinprodukt) fallen die Werte zwar etwas geringer aus, befinden sich aber immer noch in einem durchaus akzeptablen Rahmen. Gleichwohl schneidet dasselbe Produkt aber bei den nicht-standardisierten Anwendungstests sehr gut ab, beispielsweise beim Einziehvermögen, der Sand/Staub Anheftung und der Grifffestigkeit.

Die unter dem Parameter „UVA in-vitro“ angegebene Ratio in Tabelle 3 bezieht sich auf das Verhältnis zwischen dem ausgewiesenen Lichtschutzfaktor (LSF) und dem in-vitro berechneten UVA-Schutz. Erfahrungsgemäß weicht der LSF immer ab und hat mit dem UVA-Schutz nur gering zu tun. Die Ergebnisse sind demzufolge nicht beunruhigend, da gemäß EU-Empfehlungen jedes Sonnenschutzmittel einen UVA-Schutz aufweisen soll, das mindestens ein Drittel des ausgewiesenen Sonnenschutzfaktors beträgt. Diese Vorgabe wird erfüllt.



Die Sieger der Untersuchung der LSF-Testungen (Summe der in vivo LSF, UVA in vitro und Wasserresistenz Tests) waren:

- Produkt 5 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 10 (kosmetisches Produkt)
- Produkt 9 (kosmetisches Produkt).

Obwohl die (nicht-standardisierten) Anwendungstests in ihrer Differenzierbarkeit recht unterschiedlich ausfallen, weisen knapp 50% der Produkte recht gute Ergebnisse vor. So zeigten in Hinblick auf die Anwendung der Sonnenschutzprodukte das Produkt 8 (Medizinprodukt) die besten Ergebnisse hinsichtlich fast aller untersuchten Parameter. Den zweiten Platz belegte das Produkt 1 (kosmetisches Produkt), welches vor allem in den Bereichen Hautgefühl, Grifffestigkeit und Schmutzanheftung punktete. Das Produkt wies jedoch kein gutes Einziehvermögen auf und verblieb sichtbar auf der Haut, was auch an einem leicht erhöhten Textil-Abrieb bemerkbar war.

In der Zusammenschau beider Testabschnitte hat im Gesamttest **insgesamt** am besten das **Produkt 1** (kosmetisches Produkt) abgeschnitten, gefolgt von **Produkt 8** (Medizinprodukt).

Diese Ergebnisse wurden dem FBK bei seiner 2. Sitzung am 2. Mai 2019 vorgelegt, der gemeinsam mit den Forschungsnehmern zwei die Kriterien am besten erfüllende Produkte (ein als Medizinprodukt klassifiziertes und ein kosmetisches Produkt) aus der vom Prüfinstitut erstellten Rankingliste für die Experimentalstudie auszusuchen hatte.

Nach eingehender Prüfung, Diskussion und Abwägung der vom Prüfinstitut vorgelegten absoluten Werte, der Rankings der Produkte untereinander je untersuchtem Parameter, sowie des Rankings über die Anwendungstests, des Rankings über die LSF-Testungen, als auch des Gesamtrankings über alle Parameter, konnte sich der FBK einstimmig auf die beiden Produkte einigen, die beim Gesamtranking auf Platz 1 und 2 standen. Diese beiden Produkte wurden dann in Arbeitspaket 3 im Rahmen der Experimentalstudie auf mögliche Expositionsmarker bei einer empfangenen UV-Strahlung getestet.

Ein vom FBK wichtiger Hinweis im Zusammenhang mit den Ergebnissen des Prüfinstituts ist, dass diese branchenabhängig zu bewerten sind, da die Gewichtung der Parameter (compliance-abhängige Parameter wie etwa Grifffestigkeit) unterschiedlich ausfallen kann und hier eine abgestufte Interpretation, vor allem in Publikationen, empfehlenswert ist.

#### 4.3 Arbeitspaket 3 - In vivo Bestimmung der tatsächlich empfangenen (intrinsischen) UV-Strahlung mit nicht-invasiven Expositionsmarkern - Experimentalstudie (Teil 1 und Teil 2). Federführung: Frau Dr. Kezic

Die Studie wurde aus oben genannten Gründen (s. oben: Begründungen für Abweichungen) in zwei Teile aufgeteilt. Teil 1 der Studie wurde vom 25. März - 12. April 2019 und Teil 2 vom 28. Oktober bis 18. November 2019 durchgeführt. Die Aufteilung hatte keinen Einfluss auf die zu erwartenden Ergebnisse.

**Teil 1** diente der Bestimmung der nicht-invasiven Expositionsmarker, die in **Teil 2** dann für die Messung der tatsächlich empfangenen (intrinsischen) UV-Strahlung zum Einsatz kommen sollten.

Die Expositionsmarker der UV-Exposition wurden bestimmt, um die in vivo-Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln in der vorliegenden Studie zu bewerten und um Marker zu identifizieren, die bei künftigen Interventionsstudien am Arbeitsplatz zur Beurteilung der Wirksamkeit von Sonnenschutzmaßnahmen nützlich sein könnten. Die derzeitige Prüfung des LSF basiert auf dem UV-induzierten Erythem, das ein eher unempfindlicher und subjektiver Parameter ist (ISO 24444, 2010; COLIPA 2006). Da die in Teil 2 eingesetzten Sonnenschutzmittel einen hohen Lichtschutzfaktor (50+) hatten, wurde ein hochempfindlicher und spezifischer Expositionsmarker benötigt. Ein guter Kandidat für diesen Zweck war laut Literatur cis-Urocaninsäure (cis-UCA) in den Tesafilmabrissen. Normalerweise ist in der Haut nur das Trans-Isomer der UCA vorhanden, und die Umwandlung in cis-UCA erfolgt nur bei UV-Bestrahlung. Die relative und absolute Menge an cis-UCA wurde bisher zur Beurteilung der Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln, hauptsächlich solcher mit niedrigerem Lichtschutzfaktor, verwendet (de Fine Olivarius et al. 1999). Ähnliche Ergebnisse werden von Krien et al. (1994) und Molen et al. (2000) berichtet. cis-UCA hat jedoch den Nachteil, dass es bei höheren UV-Dosen und wiederholter Exposition wie es am Arbeitsplatz üblich ist - ein Plateau erreicht. Deshalb haben wir in der vorliegenden Studie auch mehrere immunologische Mediatoren als möglicherweise geeignetere Marker für kumulative UV-Bestrahlung am Arbeitsplatz untersucht. Wir haben entzündliche Zytokine, Wachstums- und Angiogenesefaktoren einbezogen, die bekanntermaßen an der UV-induzierten Entzündung und der Entwicklung von NMSC beteiligt sind (Natarajan, 2014).

Zusätzlich zu den Tesafilmabrissen wurden auch Urinproben für die Analyse von UCA-Isomeren und dem DNA-Fotoprodukt Cyclobutan-Pyrimidin-Dimer (CPD) vor und nach UV-Exposition gesammelt. Da cis-UCA vom Körper hauptsächlich durch den Urin abgebaut wird und weil die Halbwertszeit im Urin länger ist als in der Haut (Kammeyer et al. 1997), erscheinen Urinwerte als der bessere Indikator für

eine kumulative Exposition als die von Tesafilmabrissen gewonnenen Werte. CPD-Messungen im Urin haben die Dosis-Abhängigkeit zwischen diesen Biomarkern und der kumulativ empfangenen UV-Dosis nachgewiesen (Liljendahl et al. 2012, 2013; Petersen et al. 2014).

#### 4.3.1 Experimentalstudie, Teil 1

Der Antrag für die Ethikkommission der Universität Amsterdam wurde am 30. Januar 2019 eingereicht und am 18. März genehmigt. Anfang März wurde die hierfür vorgesehene wissenschaftliche Mitarbeiter-Stelle besetzt. Die Rekrutierung der Probanden (18. – 25. März 2019) erfolgte mittels eines öffentlichen Ausrufs über das Internet und einem elektronischen Aushang am Institut, der über laufende Studien informiert und Interessierten die Möglichkeit gibt, sich als Studienteilnehmer zu registrieren. Die Auswahl der Probanden erfolgte nach bestimmten Einschluss- und Ausschluss-Kriterien. Einschlusskriterien waren: Alter 18 und 65, ausschließlich männlich, um homogene Probandenergebnisse zu erzielen, Hauttyp II oder III; keine dermatologischen Vor-Erkrankungen oder Systemerkrankungen; keine bekannte anormale Reaktion auf Sonnenlicht (z. B. polymorphe Lichtdermatose = „Sonnenallergie“); Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.

Ausschlusskriterien waren u. a. chronische Hauterkrankungen; Sonnenbrände; Einnahme von Medikamenten, die die Ergebnisse beeinflussen könnten; Bräunung der Haut durch Solarium oder vorherigem Sonnenurlaub.

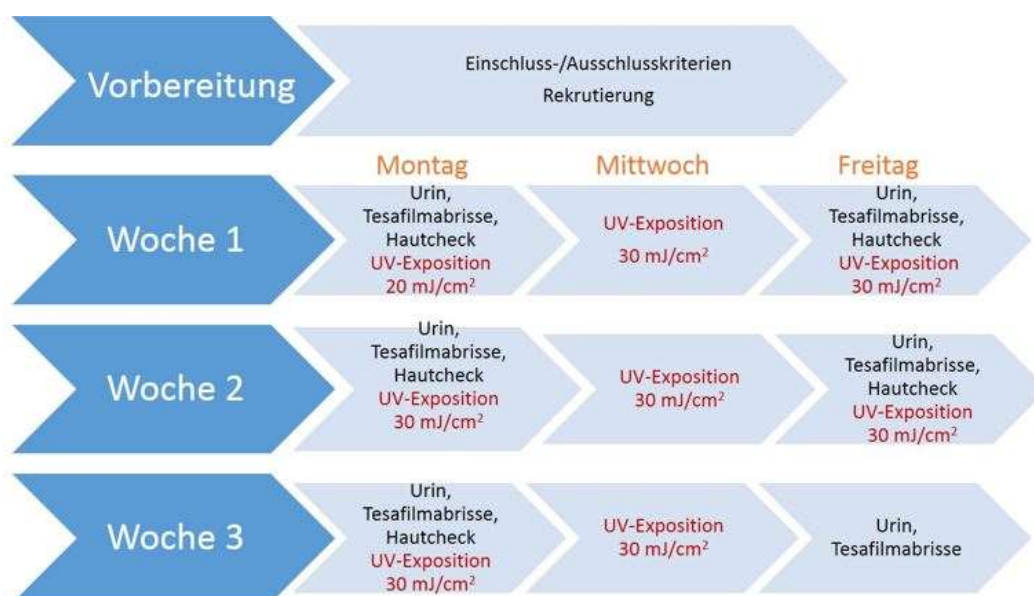
Alle Probanden erhielten eine mündliche und schriftliche Aufklärung und wurden ggf. aufgefordert, einen unabhängigen Arzt zu kontaktieren. Die Vorbereitungsphase beinhaltete das Design der Studiendokumentation, Planung und Lagerung der Probennahme, Organisation der Räumlichkeiten, Training der Studien-Mitarbeiter (Tesafilmabriss, Labor-Analyse, usw.).

Es wurden 12 Probanden mit Hauttyp II (n=7) und Hauttyp III (n=5) im Alter von 18 und 65 Jahre rekrutiert, wobei das Durchschnittsalter 22 Jahre betrug. Das gesamte Rückenareal aller 12 Probanden wurde jeweils am Montag, Mittwoch und Freitag über einen Zeitraum von 3 Wochen definierter künstlicher UV-Strahlung (UVB) ausgesetzt. Aus Sicherheitsgründen betrug die UVB-Dosis am ersten Tag 20 mJ/cm<sup>2</sup>, was unterhalb der MED für Hauttyp II und III liegt. Die Bestrahlungsmenge wurde am darauffolgenden Tag nach Prüfung der Haut auf mögliche Schäden von 20 mJ/cm<sup>2</sup> auf 30 mJ/cm<sup>2</sup> erhöht. Der Abstand zwischen der Rückenhaut der Probanden und dem UVB-Breitband (280-360 nm) Bestrahlungsgerät (Waldmann UV Therapy System UV 302 L) betrug 21 cm. Bei der verwendeten künstlichen UV-Strahlung handelte es sich um Strahlung, die in ihrem Spektrum der natürlichen solaren UV-Strahlung entspricht und sich somit

in ihrer Wirkung auf die Haut nicht von der natürlichen UV-Strahlung unterscheidet.

Zu Beginn von Teil 1 wurden zunächst die Ausgangswerte über Tesafilmabrisse für die UCA und immunologische Mediatoren sowie ferner aus dem Urin für UCA und dem DNA-Fotoprodukt Cyclobutan-Pyrimidin-Dimer (CPD) CPD bestimmt. Jeweils montags und freitags wurden dann Urinproben und Tesafilmabrisse vom Stratum Corneum (SC, oberste Schicht der Oberhaut) der 12 Probanden für die Analyse der UCA-Isomere und der Konzentration UV-induzierter immunologische Mediatoren unmittelbar vor Exposition genommen (Arbeitsaufwand: 1 Std. pro Tesafilmabriss) (s. Abb. 5). Die Tesafilmabrisse wurden bis zur Analyse bei  $-80^{\circ}\text{C}$  und die Urinproben bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Trans- und cis-Isomere der UCA wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) nach der in Dapic et al. 2013 ausführlich beschriebenen, leicht geändert übernommenen Methode bestimmt. Um die variable Menge des Stratum Corneums auf den Tesafilmabrissen zu korrigieren, wurde die Konzentration der UCA-Isomere auf jedem Abriss durch den Gesamtproteingehalt geteilt, der mit einem Pierce Micro BCA Protein Assay Kit bestimmt wurde. UCA im Urin wurde vor und nach der Säurehydrolyse bestimmt. Die Aufreinigung vor der HPLC-Analyse wurde durch Festphasenextraktion durchgeführt. Insgesamt wurden 72 Urinproben gesammelt und 648 Testfilmabrisse vorgenommen.



**Abbildung 5:** Übersicht 3-wöchiger Zeitplan von AP 3, Teil 1

Die Konzentrationen der immunologischen Mediatoren wurden mit dem MESO QuickPlex SQ 120 Imager nach den Angaben des Herstellers bestimmt. Die

Zytokine wurden auf vorkonfigurierten Multiplex-Panels gemessen. Da die Menge des SC auf jedem Abriss variiert, wurde die Menge der immunologischen Mediatoren auf dem SC auf jedem Abriss durch den Proteingehalt normalisiert, der mit dem Pierce Micro BCA Protein Assay Kit bestimmt wurde.

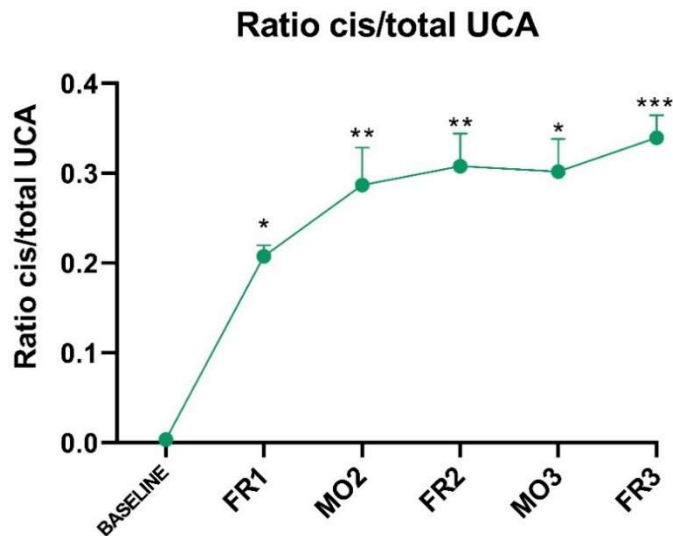
Die folgenden Marker wurden aufgenommen (s. Glossar): IL-1a, IL-1-Rezeptor-Antagonist (RA), IL-10, IL-6, IL-8, Monozytenchemotaktisches Protein-induziertes Protein (MCP)-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13, Makrophagen-abgeleitetes Chemokin (MDC)/CCL22, Makrophagen-Entzündungsproteine (MIP)-1b/CCL4, kutanes T-Zell-anziehendes Chemokin (CTACK)/CCL27, TNF- $\alpha$ , MMP-1, MMP-3, MMP-9, basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Flt-1), Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF), Tie-2, thymisches stromales Lymphopoietin (TSLP) und vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), VEGF-C und VEGF-D.

Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere (CPD) in Urinproben wurde mit einem hochempfindlichen ELISA-Kit analysiert (Cosmo-Bio, Tokyo, Japan).

#### 4.3.2 Statistische Auswertung von Teil 1

##### 4.3.2.1 Urocaninsäure (UCA)

Zu Beginn der Studie konnte trans-UCA in allen SC-Proben nachgewiesen werden, während cis-UCA nur bei einem Probanden vorhanden war. Nach der ersten UV-Exposition durch das Bestrahlungsgerät stieg die cis-UCA stark an und klang in der 2. Woche ab. Die relative Menge an cis-UCA (c-UCA/Gesamt-UCA) betrug am letzten Freitag ca. 0,35 (d.h. ca. 35% der Gesamt-UCA). Das Verhältnis cis-UCA zur Gesamt-UCA unterschied sich zu allen untersuchten Zeitpunkten signifikant vom Ausgangswert (Abb. 6).



**Abbildung 6:** Verhältnis cis-UCA zu Gesamt-UCA (n=10). \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001. Baseline= Ausgangswert. FR=Freitag, MO=Montag.

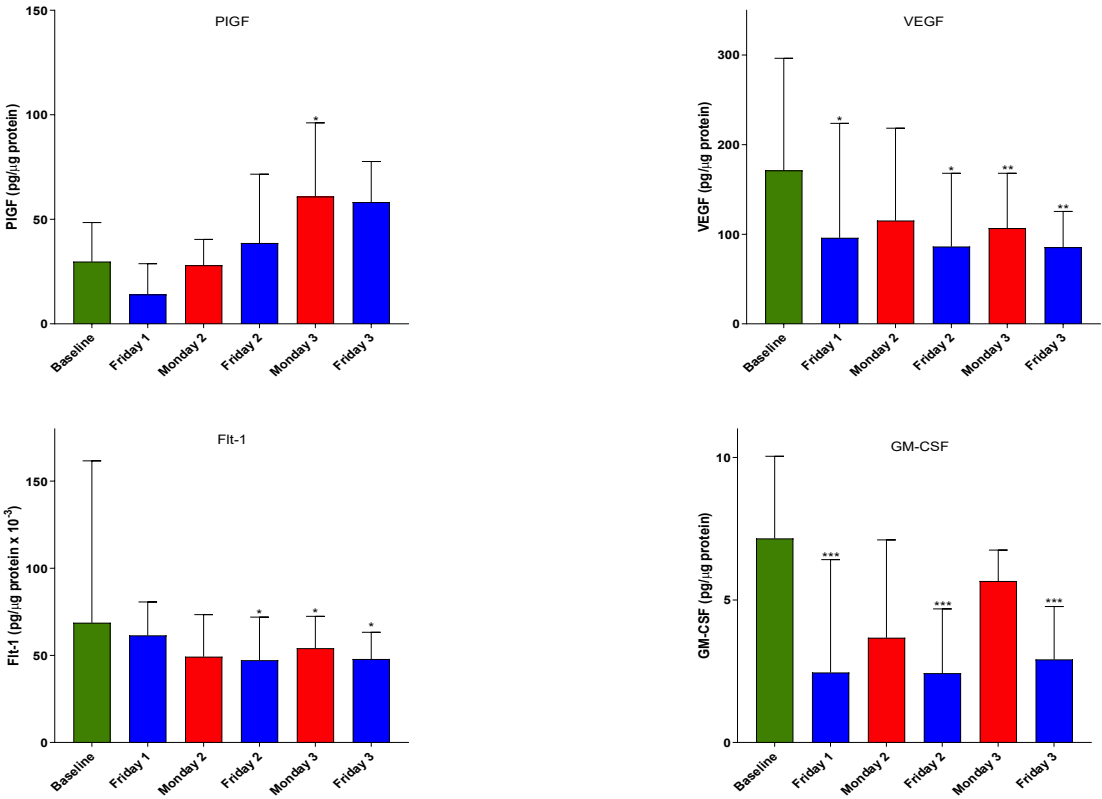
#### 4.3.2.2 UCA und Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere (CPD)

Es wurde kein (signifikanter) Unterschied in den Urinwerten von weder UCA noch CPD zwischen den vor und nach der UVB-Exposition entnommenen Proben gefunden. Im Allgemeinen waren die UCA- und CPD-Werte im Urin sehr niedrig und lagen nahe an der erwarteten Nachweisgrenze.

#### 4.3.2.3 Immunologische Expositionsmarker

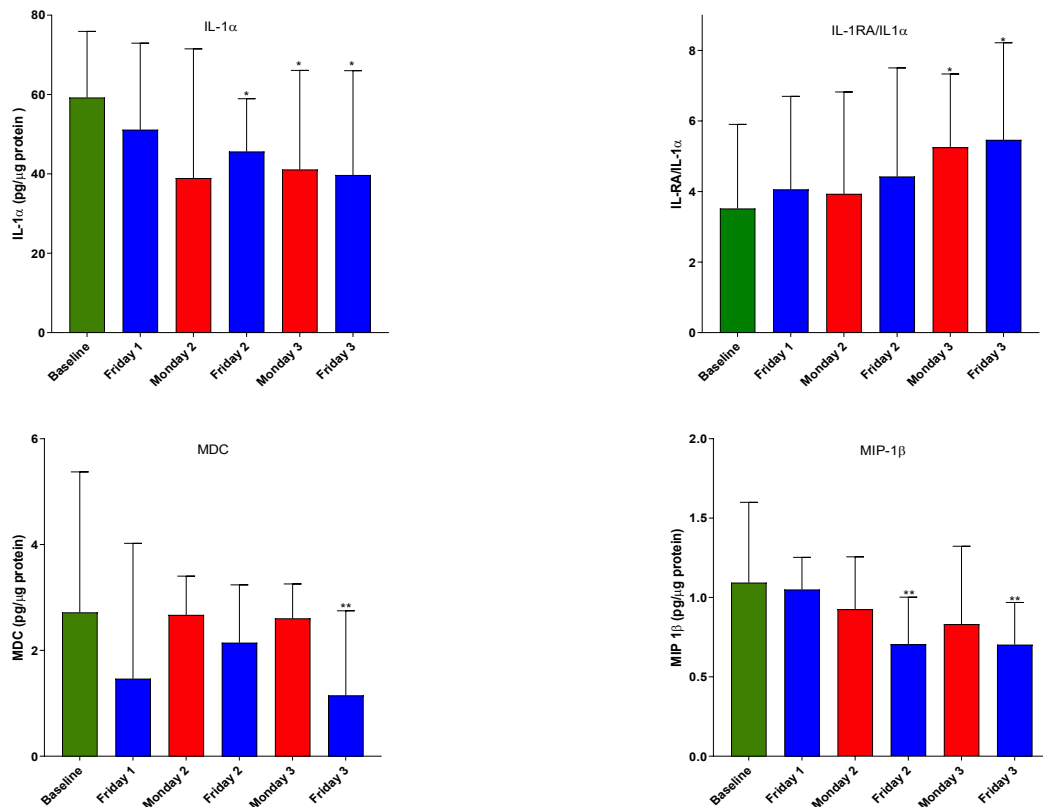
Von 25 immunologischen Expositionsmarkern konnten 11 in mehr als 50 Prozent der Proben nachgewiesen werden. Dazu gehören IL-1 $\alpha$ , IL-1RA, IL-8, GM-CSF, MCP-1/CCL2, MCP-4/CCL13, MDC/CCL22, MIP-1b/CCL4, MMP-9, Flt-1, PIGF, VEGF. Davon zeigten sieben Expositionsmarker einen signifikanten Unterschied zwischen den Ausgangswerten vor der UVB-Exposition und nach wiederholter UVB-Exposition an mindestens einem Zeitpunkt (s. Abb. 7 und 8). In Abbildung 8 ist auch das Verhältnis zwischen IL-1RA und IL-1 $\alpha$  dargestellt, da es häufig als Indikator für den Entzündungszustand verwendet wird. Die untersuchten Expositionsmarker zeigten unterschiedliche Muster hinsichtlich der Veränderungen während der 3-wöchigen Untersuchungszeit. Einige Expositionsmarker, wie z. B. PIGF (Abb. 7) und das Verhältnis zwischen IL-1RA/IL-1 $\alpha$  (Abb. 8), zeigten während des Untersuchungszeitraums einen allmählichen Anstieg und ihre Konzentrationen zeigten einen linearen Trend mit der Zeit (P<0,001). Andererseits zeigten IL-1 $\alpha$  und MIP-1b nach der UVB-Exposition abnehmende Werte. Ein interessantes Muster wird für die beiden Wachstumsfaktoren GM-CSF und VEGF beobachtet (Abb. 7): Ihre Konzentrationen

nehmen von Montag bis Freitag ab, am Wochenende scheinen sie jedoch zu steigen, obwohl sie nicht die Ausgangswerte erreichen.



**Abbildung 7:** Kinetik der Wachstums- und Angiogenesefaktoren im SC vor und nach UVB-Exposition. Median und Interquartilsabstände werden dargestellt. \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001.





**Abbildung 8:** Zytokinkonzentrationen im SC vor und nach UVB-Exposition. Median und Interquartilsabstände werden dargestellt. MDC=CCL22, MIP-1 $\beta$ = CCL4 \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

#### 4.3.2.4 Fazit

In dem vorliegenden Studienabschnitt (Teil 1) wurden mehrere nicht-invasive Marker identifiziert, die als Surrogatparameter für die Quantifikation der Exposition der natürlichen UV-Strahlung nützlich sein könnten. Der empfindlichste und spezifischste Expositionsmarker war cis-UCA, der bei UVB-Exposition von trans-UCA zu cis-UCA umgewandelt wird. Um die Variabilität der trans-UCA-Konzentrationen im SC zwischen den Probanden zu korrigieren, wurden die cis-UCA-Konzentrationen durch die gesamte UCA-Menge, d.h. die Summe von cis- und trans-UCA, geteilt. Die UVB-Bestrahlung führte bereits nach der ersten Bestrahlung zu einem starken Anstieg der cis-UCA, nach wiederholter Exposition flachte die Konzentration jedoch ab und erreichte in der 2. Woche ein Plateau. Der starke Anstieg in der ersten Expositionswoche und das allmähliche Abflachen im Laufe von drei Wochen lassen vermuten, dass UCA als Expositionsmarker für eine einmalige Exposition, z. B. zur Prüfung der Schutzwirkung von Sonnenschutzmitteln, oder für eine geringe Exposition, z. B. bei anderen Schutzmaßnahmen, besser geeignet sein könnte. Um zu untersuchen, ob cis-UCA im Urin möglicherweise weniger anfällig für eine Sättigung ist als im SC, haben wir die UCA-Isomere im vor und nach der UVB-Bestrahlung gesammeltem Urin der 12 Probanden gemessen. Eine UCA-Konzentration im Urin war jedoch sowohl in den Ausgangsproben als auch in den nach der UVB-Bestrahlung



gesammelten Proben nicht nachweisbar. Ähnliche Befunde wurden für die CPD im Urin gefunden, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen vor und nach der UVB-Bestrahlung zeigten. In der Literatur wurden widersprüchliche Ergebnisse berichtet. Mehrere Autoren (Felton et al., 2016, Narbutt et al., 2018), fanden keine signifikanten Unterschiede nach UVB-Exposition (mittlere Dosis in beiden Studien 30mJ/cm<sup>2</sup>), jedoch fanden Liljendahl et al. (2012) eine Korrelation zwischen UVB-Strahlen und Harn-CPD bei Kindern und Erwachsenen. Bislang gibt es keine Studien, die die CPD im Urin im beruflichen Umfeld untersucht haben.

Elf von 25 immunologischen Expositionsmarkern konnten im SC nachgewiesen werden. Sieben von ihnen zeigten signifikante Unterschiede in den Konzentrationen vor und nach der UVB-Exposition. Für die berufliche Umgebung scheinen MIP-1 $\beta$ , PIGF und IL-1RA/IL-1 $\alpha$  von Interesse zu sein, da sie während der dreiwöchigen Exposition allmähliche Veränderungen zeigten, was für die Bewertung der kumulativen Dosis von Vorteil sein könnte. Die in der vorliegenden Studie nach UVB-Exposition beobachteten verringerten Werte von IL-1 $\alpha$  und erhöhten Werte des IL-1RA/IL-1 $\alpha$ -Verhältnisses stimmen mit den Ergebnissen von Hirao et al. (1996) überein, die ähnliche Daten im SC fanden, die bei sonnenexponierter Haut gesammelt wurden. Das Verhältnis zwischen IL-1RA und IL-1 $\alpha$  wird oft als Grad des Entzündungszustandes der Haut verwendet.

Diese Studie zeigte zum ersten Mal, dass UVB-Strahlen den Gehalt an Wachstumsfaktoren wie PIGF, VEGF und GM-CSF im SC beeinflussen. Die Konzentrationen von PIGF zeigten nach jeder Bestrahlung einen steigenden Trend und könnten daher ein geeigneter Expositionsmarker für die kumulative UVB-Exposition sein. Ein interessanter Trend wurde für GM-CSF und VEGF beobachtet, zwei Wachstumsfaktoren, die am Ende der Woche abnehmende Werte zeigten, aber während des Wochenendes ohne UV-Exposition ansteigende Werte zeigten. Die beobachteten Konzentrations-Zeit-Profile der untersuchten Expositionsmarker während der Arbeitswoche und am Wochenende sollten in größeren Studien weiter bestätigt werden.

Unter den untersuchten Expositionsmarkern waren auch MMP-3 und MMP-9, von denen bekannt ist, dass sie eine wichtige Rolle bei der biologischen Reaktion auf UVB-Strahlen spielen. Die MMP-3-Spiegel konnten in den Proben nicht nachgewiesen werden. Mehrere Gründe sind hierfür möglich: es gibt geringere MMP3-Konzentrationen im SC, es gibt eine geringere Empfindlichkeit der Methode für MMP3 oder eine geringere Wirkung von UVB auf MMP3. Das gilt es weiter zu erforschen. Sie wurden deshalb nicht in die Datenanalyse einbezogen. MMP-9 konnte in fast allen Proben quantitativ bestimmt werden, jedoch gab es keinen Unterschied zwischen exponierter und nicht-exponierter Haut. Einer der Gründe

dafür könnte eine Ungenauigkeit des analytischen Tests sein, da wir auf mehrere Ausreißer stießen, die nicht erklärt werden konnten. Generell war die Variabilität zwischen den Probanden bei allen immunologischen Expositionsmarkern groß, selbst in den Ausgangsproben.

#### 4.3.3 Experimentalstudie, Teil 2

Aufbauend auf den Ergebnissen mit Expositionsmarkern (UCA und andere) des Studienabschnittes Teil 1 befasst sich dieser Studienteil mit der Messung der tatsächlich empfangenen (intrinsischen) UV-Strahlung und der Wirksamkeit der zwei unter AP 2 ausgewählten Sonnenschutzmitteln nach wiederholter UV-Exposition in vivo. Das waren Produkt 1 (kosmetisches Produkt) und Produkt 8 (Medizinprodukt), die im Folgenden der Einfachheit halber als Produkt 1 (kosmetisches Produkt) und Produkt 2 (Medizinprodukt) bezeichnet werden.

An dieser Studie nahmen 12 gesunde Probanden, davon drei Männer, teil. Sie wurden in drei Gruppen eingeteilt, so dass jeweils im Wochentakt zwischen 28. Oktober und 18. November 2019 alle Probanden an der Studie teilnahmen. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren identisch mit den in Teil 1 beschriebenen (s. oben). Auch für diesen Teil wurde das Ethikvotum bei der Medizinischen Ethikkommission des Akademischen Medizinischen Zentrums, Amsterdam, Niederlande, eingeholt und genehmigt. Vor Beginn der Studie wurde von allen Teilnehmern nach einem Aufklärungsgespräch eine Einwilligungserklärung eingeholt.

Das Rückenareal der Probanden wurde während einer Woche fünfmal (Montag bis Freitag) UVB-Strahlen mittels eines Bestrahlungsgerätes (s. oben) ausgesetzt. Die Probanden trugen ein UV-Schutzhemd (UPF 50+) mit jeweils 50 cm<sup>2</sup> großen rechteckigen Löchern für die zu exponierenden Hautstellen (Abb. 8). Jedes Loch hatte eine Abdeckung, die vor der Exposition entfernt wurde. Sechs verschiedene Hautstellen wurden nach dem in Abb. 9 gezeigten Schema mittels eines Bestrahlungsgerätes mit UVB-Licht bestrahlt. Vier Hautstellen wurden mit 10, 20, 30 bzw. 60 mJ/cm<sup>2</sup> bestrahlt. Die beiden Hautstellen auf der anderen Seite des Rückens wurden mindestens 15 Minuten vor der UVB-Exposition je mit einem der zwei ausgewählten Sonnenschutzpräparate vorbehandelt. Die Sonnenschutzmittel wurden vor dem Auftragen mit einer Spritze auf ein 5-ml-Wägeschiffchen übertragen und mit einer Analysenwaage gewogen, um die Dosierung von 2 mg/cm<sup>2</sup> zu erreichen. Die UVB-Dosis für die mit dem Sonnenschutzmittel geschützte Hautstelle betrug 150 mJ/cm<sup>2</sup>. Ein Sonnenschutzmittel wurde in einer Reihe von gleichmäßig verteilten Punkten auf die untersuchte Hautpartie aufgetragen und mit einem Handschuh gleichmäßig verteilt. Die Position des Sonnenschutzmittels (oberer oder unterer Teil des Rückens) wurde randomisiert, z. B. hatten sechs Probanden Produkt 1 auf dem oberen Teil des Rückens. Bei einem

Probanden war die Haut-Rötung bei den beiden höchsten UV-Dosen (30 und 60 mJ/cm<sup>2</sup>) nach der 2. Exposition stark ausgeprägt, daher haben wir die weitere Exposition an diesen beiden Hautstellen eingestellt. Dieser Proband wurde in der Datenanalyse ausgeschlossen.



Montag 1	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Montag 2
Tesafilmabrisse		Tesafilmabrisse		Tesafilmabrisse	Tesafilmabrisse
⚡ UVB	⚡ UVB	⚡ UVB	⚡ UVB	⚡ UVB	
UCA, CYT		UCA, CYT		UCA, CYT	UCA, CYT

**Abbildung 9:** Exponierte Hautstellen, UVB-Dosis, Zeitplan der UVB-Bestrahlung und Probenahme der Tesafilmabrisse. SS: Sonnenschutzmittel; UCA: Urocaninsäure; CYT: Zytokine und andere immunologische Expositionsmarker.

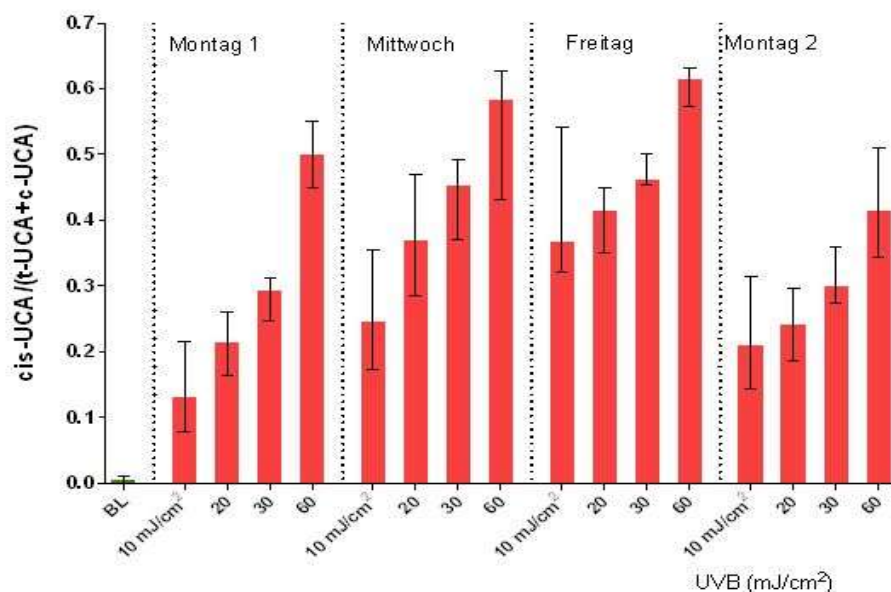
Proben des SC wurden vor der Bestrahlung (zu Beginn am ersten Montag) und darüber hinaus direkt nach der UVB-Exposition beim ersten Besuch (Montag), Mittwoch, Freitag und am darauffolgenden Montag entnommen. Zehn aufeinanderfolgende Tesafilmabrisse wurden von der gleichen Hautstelle entnommen, der 5. Abriss wurde für UCA und die Abrisse 7 und 8 für die immunologischen Expositionsmarker verwendet.

Die folgenden Marker wurden aufgenommen: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-8, IL-18, MMP-9, MCP-4, MIP-1b, VEGF, PIGF, GM-CSF.

#### 4.3.4 Statistische Auswertung Teil 2

##### 4.3.4.1 Urocaninsäure-Isomere: Dosis-Wirkungs-Beziehung und wiederholte Exposition.

Abbildung 10 zeigt die Mittelwerte des berechneten Verhältnisses von cis-UCA zur Gesamt-UCA zu verschiedenen Zeitpunkten und für verschiedene UVB-Strahlungsdosen, gemessen an den ungeschützten Hautstellen. Bereits nach der ersten Exposition steigt die relative Menge an cis-UCA von Null auf ca. 12% für 10 mJ/cm<sup>2</sup> und 50% für 60 mJ/cm<sup>2</sup>. Das Verhältnis cis-/Gesamt-UCA zeigt deutlich ein dosisabhängiges Verhältnis, das nach der ersten UV-Exposition bzw. einer niedrigeren Dosierung stärker ausgeprägt ist. Bei den nachfolgenden Bestrahlungen flacht das Verhältnis jedoch ab, was insbesondere bei der höchsten Strahlungsdosis von 60 mJ/cm<sup>2</sup> sichtbar ist. Am darauffolgenden Montag sank das Verhältnis auf ca. 50% bzw. 70% gegenüber den am vorherigen Freitag gemessenen Werten für die jeweils niedrigste und höchste Exposition (d.h. die letzte Exposition).

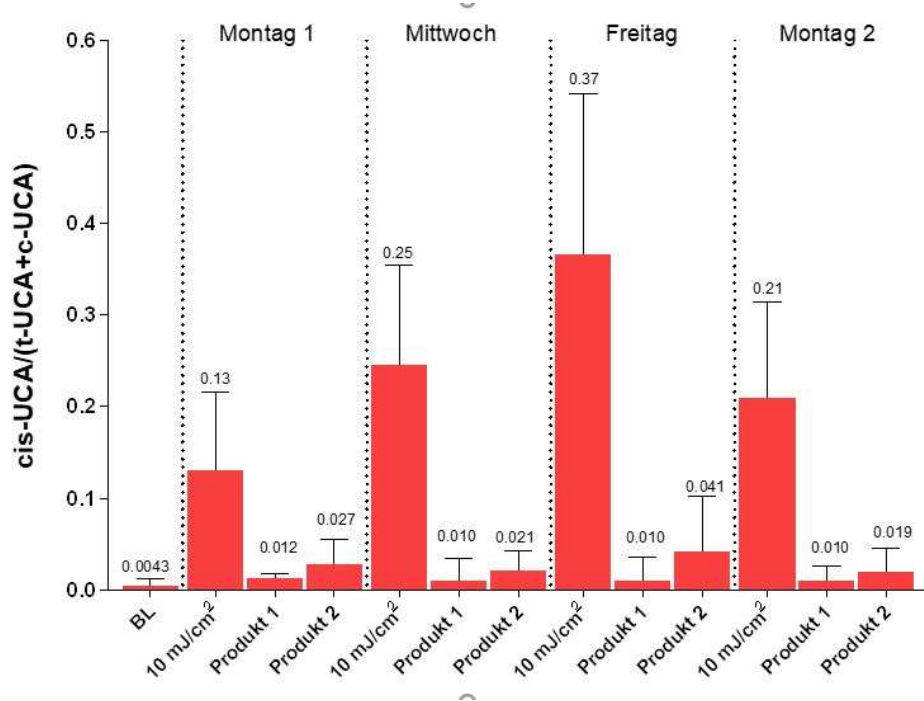


**Abbildung 10:** Die relative Menge der cis-UCA ( $\text{cis-UCA}/(\text{t-UCA} + \text{cis-UCA})$ ) für verschiedene UVB-Strahlungsdosen an verschiedenen Tagen. Die Median und Interquartilsabstände werden dargestellt. BL=Ausgangswert (am 1. Montag gemessen)

##### 4.3.4.2 UCA-Isomere: Wirkung des Sonnenschutzmittels

Das Verhältnis von cis-UCA zur Gesamt-UCA wurde an den mit Sonnenschutzmitteln geschützten Hautstellen bestimmt, die 150 mJ/cm<sup>2</sup> ausgesetzt wurden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 zusammen mit den Ergebnissen an der ungeschützten Haut, die 10 mJ/cm<sup>2</sup> ausgesetzt war, als Vergleich dargestellt. Es wird ersichtlich, dass beide Sonnenschutzmittel einen wesentlichen Teil der UVB-Strahlen blockieren und die cis-UCA-Werte in der

geschützten Haut während der gesamten Studienzeit ziemlich konstant sind. Produkt 2 (Medizinprodukt) scheint ein etwas höheres Verhältnis von cis-UCA zur Gesamt-UCA als Produkt 1 (kosmetisches Produkt) zu haben. Die Werte für beide Sonnenschutzmittel waren allerdings insgesamt eher niedrig.

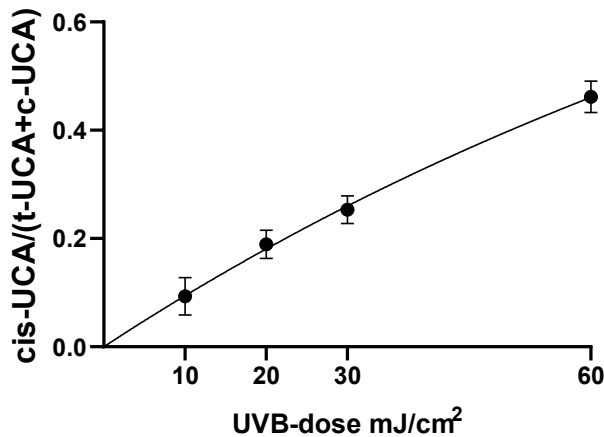


**Abbildung 11:** Die relative Menge an cis-UCA (cis-UCA/G-UCA + cis-UCA) in der Haut, die durch Produkt 1 und 2 an verschiedenen Tagen geschützt wird. Die Ergebnisse werden als Median- und Interquartilsabstände dargestellt. Oberhalb der Balken sind die Medianwerte der relativen Menge an cis-UCA angegeben. BL=Ausgangswerte.

Um die Schutzwirkung abzuschätzen, wurden die Verhältnisse cis-UCA gegenüber der Gesamt-UCA nach der UV-Exposition in der geschützten und ungeschützten Haut verglichen. Dabei wurden zwei Ansätze angewandt: Im ersten Ansatz wurde eine Kurve an die Daten des cis-/Gesamt-UCA-Verhältnisses für die Dosen 10, 20, 30 und 60 mJ/cm<sup>2</sup> am ersten Tag in der ungeschützten Haut angepasst (Abb. 12). Alle dargestellten Daten wurden um die Ausgangswerte korrigiert. Anhand der Daten zum Verhältnis von cis-UCA zur Gesamt-UCA in der mit den Sonnenschutzmitteln geschützten Haut (ebenfalls um die Ausgangswerte korrigiert) konnte die interne Dosis aus einer generierten Kurve abgeschätzt werden.

Der Schutzfaktor (PF) wurde wie folgt berechnet:

$$\text{PF} = \text{Geschätzte interne Dosis (mJ/cm}^2\text{)} / \text{Empfangene Dosis (=150 mJ/cm}^2\text{)} * 100\%$$



**Abbildung 12:** Die relative Menge an cis-UCA (cis-UCA/t-UCA + cis-UCA) für verschiedene UVB-Strahlungsdosen nach der ersten UV-Exposition. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte mit SE dargestellt. Die Linie stellt die an die Messwerte angepasste Kurve dar (einphasige nichtlineare Assoziation). Die Angaben zur relativen Menge an cis-UCA in der Abbildung wurden um die Ausgangswerte korrigiert.

Nach der Kurvenanpassung wurde die interne Dosis aus der relativen Menge an cis-UCA, die bei geschützter Haut bei einer Exposition von 150 mJ/cm<sup>2</sup> und bei ungeschützter Haut bei einer Exposition von 10 mJ/cm<sup>2</sup> erhalten wurde, wie folgt berechnet:

**Interne Dosis** = Verhältnis-UCA (Sonnenschutzmittel) / Verhältnis-UCA (10 mJ/cm<sup>2</sup>) \* 10 (mJ/cm<sup>2</sup>) (**Gleichung 1**)

Es wird darauf hingewiesen, dass alle Daten zunächst um die Ausgangswerte korrigiert wurden. Die von beiden Ansätzen abgeleiteten Ergebnisse zu den internen Dosis- und Schutzfaktoren sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass unabhängig von der Kurvenanpassung Produkt 1 (kosmetisches Produkt) 99,7% der empfangenen UVB-Strahlen und Produkt 2 (Medizinprodukt) 98,5% der UVB-Strahlen blockiert.

	Geschätzte Dosis <sup>1</sup> Mittelwert (SD)	PF %	Geschätzte Dosis <sup>2</sup>	PF %
Produkt 1	0,4	99,7	0,5	99,7
Produkt 2	2,2	98,5	2,2	98,5

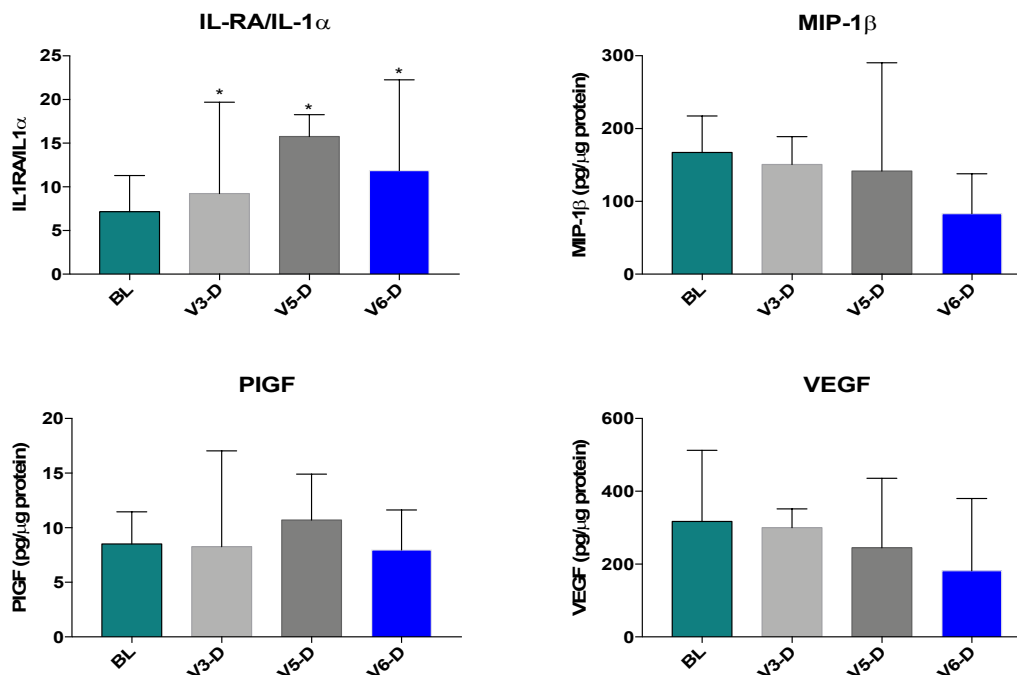
**Tabelle 5:** Geschätzte UVB-Dosis und UVB-Schutzfaktor (PF)

**1** Die Dosis wird durch die Kurvenanpassung geschätzt; **2** Die Dosis wird mit Hilfe von Gleichung 1 geschätzt.

#### 4.3.4.3 Immunologische Expositionsmarker

Elf immunologische Expositionsmarker (IL-1RA, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-18, MIP-1 $\beta$ , MCP 4, PIGF, VEGF, GM-CSF, und MMP-9) wurden im SC bestimmt; die Tesafilmabrisse wurden ausschließlich von ungeschützten Hautarealen genommen. Insgesamt gab es eine große Variabilität in den Expositionsmarker-Werten zwischen den Probanden; die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert hingegen waren nur moderat.

Bei der höchsten UV-Dosis (60 mJ/cm<sup>2</sup>) zeigten jedoch mehrere Marker während der Woche allmähliche Veränderungen (d.h. Tag 3 (Mittwoch) und Tag 5 (Freitag)). Darunter waren folgende Marker, die im Teil 1 am vielversprechendsten zu sein schienen: IL-1RA/IL-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PIGF und VEGF. Wichtig ist, dass die Ergebnisse in Teil 1 und Teil 2 konsistent waren; die Konzentrationen von IL-1RA/IL-1 $\alpha$  und PIGF zeigten eine Tendenz zu einem allmählichen Anstieg während der Woche, während MIP-1 $\beta$  und VEGF einem entgegengesetzten Trend folgten. Ebenfalls in Teil 2 war IL-1RA/IL-1 $\alpha$  der vielversprechendste Marker, der bei den Tagen 3, 5 und 6 signifikante Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten zeigte (Abb. 13).



**Abbildung 13:** Konzentrationen von immunologischen Expositionsmarkern im SC vor und nach der UVB-Exposition (60 mJ/cm<sup>2</sup>). Median und Interquartilsabstände werden dargestellt. Die Differenz der Konzentrationen im Vergleich zu den Ausgangswerten wurde durch wiederholte ANOVA-Messungen, gefolgt von Dunnett's Test für IL-1, getestet.

\* p<0,05.

V3 = Besuch 3 (Mittwoch), V5 = Besuch 5 (Freitag), V6 = Besuch 6 (2. Montag).  
D= 60 mJ/cm<sup>2</sup>.



#### 4.3.4.4 Fazit

Eines der Hauptziele der Expositionsstudie in AP 3 war es, die Wirksamkeit von zwei Sonnenschutzmitteln (kosmetisches und Medizinprodukt) nach wiederholter UV-Exposition in vivo zu bewerten. Da sich die relative Menge an cis-UCA als der empfindlichste Expositionsmarker in Teil 1 herausstellte, wurden seine Kinetik und Dosisabhängigkeit in Teil 2 näher untersucht. Beide Sonnenschutzmittel hatten einen Lichtschutzfaktor von 50+. In Teil 2 wurden die zwei Sonnenschutzmittel vor und nach wiederholter UV-Exposition in einem Zeitraum von 5 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Die Ergebnisse zeigen die Dosis- und Zeitabhängigkeit der relativen Menge an cis-UCA. Wie auch in Teil 1 der Studie beobachtet, sind die cis-UCA Werte nach einem starken Anstieg nach der ersten Exposition nach wiederholter Bestrahlung wieder abgefallen. Das Plateau wird durch höhere UVB-Strahlungsdosen schneller erreicht. Die Sättigung bei der Umwandlung von trans-UCA in cis-UCA bei höheren Dosen und durch eine wiederholte Exposition hat einen signifikanten Einfluss auf die Verwendung dieses Expositionsmarkers zur Bewertung der UVB-Strahlungsdosis im beruflichen Umfeld – wenn kein Sonnenschutz betrieben wird, würden voraussichtlich alle UV exponierten den Sättigungsgrad (ca. 65 %) erreichen, was die Aussagekraft dieses Expositionsmarkers erheblich verringert. Umgekehrt könnte cis-UCA ein nützlicher Outcome-Parameter bei zukünftigen Interventionsstudien sein, bei denen Schutzmaßnahmen im Sinne eines Sonnenschutzmittels die interne Dosis deutlich verringern und die cis-UCA-Werte – zumindest bei denjenigen, die sich schützen – unter ihrem Sättigungsgrad (ca. 65%) halten und damit differenzierte Aussagen erlauben würde.

Die relative Menge an cis-UCA wurde ferner verwendet, um die Wirksamkeit der zwei Sonnenschutzmittel mit SPF 50+ zu bewerten. Die Ergebnisse zeigten einen guten Schutz beider Produkte. Die geschätzte interne Dosis betrug 0,5 und 2,2 mJ/cm<sup>2</sup> nach der ersten Bestrahlung. Da die applizierte UVB-Strahlungsdosis 150 mJ/cm<sup>2</sup> betrug, entspricht dies etwa 0,3% der empfangenen Dosis (150 mJ/cm<sup>2</sup>) für Produkt 1 (kosmetisches Produkt) und 1,5% für Produkt 2 (Medizinprodukt). Mit anderen Worten, 99,7% bzw. 98,5 der UVB-Strahlungsdosis werden von beiden Sonnenschutzmitteln gefiltert, wobei das kosmetische Produkt geringfügig besser abgeschnitten hat. Das relative Verhältnis von cis-UCA zeigt während der Woche keinen Anstieg.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Anwendung von Tesafilmabrissen des SC eine vielversprechende nicht-invasive Methode zur Bestimmung von Expositionsmarkern bei natürlicher UV-Exposition bietet. Die Wahl des Expositionsmarkers hängt vom jeweiligen Zweck ab. Für die Beurteilung der Schutzwirkung von Sonnenschutzmitteln und Schutzkleidung am Arbeitsplatz



oder in experimentellen Studien wäre das cis-UCA-Isomer der Expositionsmarker der Wahl. Cis-UCA kommt im SC nur bei einer UVB-Exposition vor und ist daher sehr spezifisch. Darüber hinaus ist cis-UCA sehr empfindlich und kann bereits nach einer sehr geringen UVB-Exposition nachgewiesen werden. Die Anwendung von cis-UCA als Expositionsmarker am Arbeitsplatz hat jedoch den großen Nachteil, dass bereits bei mittelstarker UV-Exposition schnell ein Plateau erreicht wird und es somit keinen weiteren Anstieg mit (zunehmender) UV-Exposition mehr gibt. Dennoch könnte cis-UCA ein geeigneter Expositionsmarker sein, um die Wirksamkeit von Interventionen am Arbeitsplatz mit dem Ziel einer Reduzierung der UV-Strahlungsdosis zu bewerten.

Die Dynamik immunologischer Expositionsmarker in der Haut korreliert sowohl mit UVB-Strahlen aber auch mit Entzündungen und Hautkrebs. Von Vorteil ist, dass im Gegensatz zur cis-UCA, einige dieser Marker wie IL-1RA/IL-1 $\alpha$ , MIP-1  $\beta$  und PIGF auch multiple Einwirkungen von Noxen abbilden, und daher bei wiederholter Exposition, wie sie am Arbeitsplatz üblich ist, besser geeignet sein könnten. Sie haben jedoch mehrere Einschränkungen: Die individuelle Variabilität zwischen den Probanden ist selbst in der nicht exponierten Haut groß. Um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen, muss die Studienpopulation, ob in experimentellen Settings oder in Interventionsstudien, somit ausreichend groß sein.

## **5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen**

Den Autoren sind für den Zeitraum ab Beginn des Projektes keine relevanten, wissenschaftlichen Publikationen oder Schutzrechtanmeldungen von Dritten zur Forschungsthematik der Definition und Evaluation eines optimalen topisch applizierbaren Sonnenschutzes zur Beeinflussung der Krankheitsaktivität bei Erkrankten mit BK-Nr. 5103 von anderen als der am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen mit direkten Konsequenzen für das Projekt bekannt.

Aktuelle wissenschaftliche Publikationen seit Projektbeginn zeigen, dass das Thema nach wie vor hohe Relevanz hat. Mittlerweile sind weitere Forschungsarbeiten zur Messung der Exposition von Beschäftigten im Freien gegenüber solarer UV-Strahlung in Anlehnung an das GENESIS-UV Projekt vom Institut für Arbeitsschutz der DGUV in Dänemark, Italien, Rumänien und Kanada durchgeführt worden:

Grandahl K, Eriksen P, Ibler KS, Bonde JP, Mortensen OS. Measurements of Solar Ultraviolet Radiation Exposure at Work and at Leisure in Danish Workers. *Photochem Photobiol* 2018;94(4):807-814. doi.org/10.1111/php.12920

Modenese A, John SM, Gobba F. Skin cancer in outdoor workers exposed to solar radiation: a largely underreported occupational disease in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Nov;33(11):2068-2074. doi: 10.1111/jdv.15768.

Moldovan H, Wittlich M, John SM, Brans R, Tiplica GS, Salavastru C, Voidazan S, Duca RC, Fugulyan E, Horvath G, Alexa A, Butacu IA. Exposure to solar UV radiation in outdoor construction workers using personal dosimetry. *Environmental Research*, Volume 181, February 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108967>

Peters C, Pasko E, Strahlendorf P, Holness D, Tenkate T. Solar ultraviolet radiation exposure among outdoor workers in three Canadian provinces. *Annals of Work Exposures and Health* 2019. Jul 24;63(6):679-688. doi: 10.1093/annweh/wxz044.

Bei allen Messungen stellte sich die hohe Belastung für die Außenbeschäftigten dar. Die gewonnenen Daten korrelieren eindeutig mit den GENESIS-UV Daten und zeigen auf, wie wichtig weitere Anstrengungen der Primärprävention bei Außenbeschäftigten sind.

Im Januar 2020 ist eine Studie aus den USA im JAMA publiziert worden, die relevante Blutspiegelerhöhungen (>0,5ng/ml) von 6 in Sonnenschutzmitteln

häufig verwendeten UV-Filtern als Ausdruck einer systemischen Resorption derselben durch die Haut zeigt (Matta MK et al., 2020). Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass die Toxizität dieser Substanzen – über die bisher wenig bekannt ist - weiter untersucht werden sollte, nicht aber, dass auf Sonnenschutzmittel verzichtet werden sollte. Hier ist zu berücksichtigen, dass die Studienmethodik keine Nähe zur zu postulierenden Anwendung von Lichtschutzsubstanzen im Arbeitsleben aufweist; die Probanden wurden auf 75 % ihrer Körperoberfläche mit einer Substanzmenge von 2 mg/Quadratcentimeter – z. T. mehrfach - versorgt. In diesem Forschungsbericht, ebenso wie seinerzeit im Antrag, ist immer wieder deutlich gemacht worden, dass die Anwendung von Sonnenschutzmitteln die nachrangigste Form der Versorgung zur Vermeidung von UV-Exposition – im Privatleben und am Arbeitsplatz – ist und nur den Körperpartien vorbehalten bleiben sollte, die nicht durch textilen Lichtschutz geschützt werden können. Dies sind wie oben ausgeführt insbesondere Partien des Gesichts und gegebenenfalls der Hände. Dies bedeutet, dass die durch Sonnenschutzmittel zu schützende Körperfläche nur einen Bruchteil der in der oben genannten Studie eingecremten Körperareale ausmachen wird und damit ist auch eine relevante systemische Resorption durch die Haut mit messbar erhöhten Spiegeln von Lichtschutzfiltersubstanzen nicht zu erwarten. Faktisch wird auch die unter Arbeitsplatzbedingungen erreichte Schichtdicke von 2 mg/cm<sup>2</sup> – die grundsätzlich wünschenswert wäre – nicht erreicht werden. Auch dies wird zu einer geringeren zu erwartenden Resorption beitragen. Grundsätzlich wäre es jedoch sinnvoll, unter dem Licht der oben genannten Studie, konkrete Resorptionsmessungen bei Beschäftigten im Rahmen einer sich ohnehin zur weiteren Absicherung der Forschungsergebnisse anbietenden Interventionsstudie unter Arbeitsplatzbedingungen vorzunehmen.

## 6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

Die Projektziele wurden erreicht:

**1)** Es konnten neue Eignungskriterien für topische Sonnenschutzmittel, die für Settings von Außenbeschäftigten wesentlich relevanter sind, entwickelt werden. Die auf den aktuell handelsüblichen Sonnenschutzmitteln angegebenen Wirkaussagen (LSF, Wasserresistenz, UVA-Schutz und mögliche weitere Kennungen) scheinen nicht ausreichend geeignet, um Produkte zu identifizieren, die dem Anforderungsprofil für den professionellen Einsatz im beruflichen Umfeld entsprechen. Die im Rahmen des Forschungsvorhabens definierten und eingehend untersuchten, aber bisher nicht vollständig standardisierten Anwendungstests für wichtige Sekundärparameter können in Ergänzung zu den standardisierten EU Pflicht-Wirkaussagen, die Geeignetheit eines Sonnenschutzmittels für die Zielgruppe wesentlich gezielter herausarbeiten. Neben einem spezifischen Eignungstest für den Einsatz aktuell handelsüblicher Sonnenschutzprodukte sehen wir den von uns erarbeiteten Testalgorithmus auch als wichtige Voraussetzung für die weitere Entwicklung einer neuen Generation von für den Einsatzbereich des beruflichen Lichtschutzes optimierter Sonnenschutzprodukte. Eine sich daraus ableitende Schlussfolgerung ist die Definition eines standardisierten Untersuchungsalgorithmus für die zukünftige Evaluation von Sonnenschutzpräparaten für den beruflichen Einsatz. Denkbar wäre zum Beispiel ein DGUV/iDerm-Qualitätssiegel/Zertifizierung „Für den professionellen Einsatz geeignet“.

**2)** Bei der Unterscheidung der Wirksamkeit von kosmetischen versus Medizinprodukten im Angebot der topischen Sonnenschutzpräparate hat das Forschungsvorhaben erwartungsgemäß keinen Unterschied bezüglich der Schutzwirkung vor natürlicher UV-Strahlung gezeigt. Dies betrifft sowohl die zwei insgesamt geeignetsten Produkte, als auch die übrigen 8 vom Prüfinstitut getesteten Produkte. Der geclaimte LSF 50 (+) wurde von allen Produkten erfüllt. Darunter befanden sich Sonnenschutzmittel aus dem Niedrigpreissektor (Drogeriekette) und dem höheren Preissegment (Parfümerie, Apotheke). Die vom Prüfinstitut erzielten Ergebnisse einer auch durch biometrische Tests nachweisbaren UV-Schutzwirkung ließen sich auch durch die Ergebnisse der Experimentalstudie mit Bestimmung der tatsächlich in der Haut empfangenen UV-Dosis bestätigen.

**3)** Aus den verschiedenen gewählten Ansätzen, um Sonnenschutzverhalten und Interventionsmaßnahmen zu objektivieren, haben sich der Einsatz von Tesafilmabrissen des Stratum Corneum als eine vielversprechende nicht-invasive

Methode zur Bestimmung von Expositionsmarkern bei natürlicher UV-Exposition herauskristallisiert und könnten somit zukünftig in Ergänzung zu den GENESIS-UV-Dosimetern genutzt werden. Der Expositionsmarker CPD (spezifische DNA-Schäden durch UV-Strahlung) hat sich, obwohl in der Fachliteratur als vielversprechend dargelegt, nicht bewährt.

In der Zusammenschau scheint vor allem der auf diesem nicht-invasiven Wege erhobene Parameter „cis-UCA“ ein geeigneter Expositionsmarker zu sein, um die Wirksamkeit von Interventionen am Arbeitsplatz mit dem Ziel einer Reduzierung der UV-Strahlungsdosis zu bewerten. Dieser Expositionsmarker wurde bisher noch nie am Arbeitsplatz gemessen und könnte einen innovativen Ansatz zur Evaluierung von Sonnenschutz-Interventionsstudien unter alltäglichen Arbeitsplatz-Bedingungen darstellen.

**4)** Die evaluierten, immunologischen Expositionsmarker haben den prinzipiellen Vorteil, dass sie eher mit schädlichen Auswirkungen von UVB-Strahlen wie Entzündungen und Hautkrebs in Verbindung gebracht werden. Die hohe Variabilität zwischen den Probanden in unserer Untersuchung weist allerdings darauf hin, dass, um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen, die Studienpopulation in experimentellen Settings oder Interventionsstudien ausreichend groß sein muss.

**5)** Die Ergebnisse des Forschungsvorhabens sind für die gesetzliche Unfallversicherung von hoher Relevanz, da sie erstmals Rahmenbedingungen für in vivo-Prüfstandards von Sonnenschutzinterventionsmaßnahmen definieren. Diese können bei zukünftigen Untersuchungen den Einfluss und die biometrische Effektivität von Lichtschutzkonzepten (Verhalten, Textilien, Sonnenschutzmittel) im Vergleich zur zeitlich mittels der GENESIS-UV-Dosimeter gemessenen ambienten UV-Expositionsdosis zu objektivieren erlauben.

**6)** Alle Hersteller haben die Möglichkeit, ihre topischen Sonnenschutzprodukte den hier entwickelten Prüfalgorithmen entsprechend zu optimieren. Die Studienergebnisse sollten die Motivation der Hersteller hierzu erheblich erhöhen; einen weiteren Beitrag in diesem Sinne würde die Einführung einer DGUV/iDerm Zertifizierung (s.o.) leisten.

Die DGUV bzw. Unfallversicherungsträger können prüfen, ob sie eine Liste von Produkten bzw. Produktkategorien, die die Unfallversicherungsträger-seitig zu stellenden Anforderungen erfüllen, den versorgenden Ärzte zugänglich machen, so dass im Rahmen der Nachsorge bei anerkannter BK 5103 optimaler Sonnenschutz verordnet werden kann- und nicht, wie z. T. bisher, Produkte, die für den Zweck entweder nicht geeignet sind oder aber Inhaltsstoffe aufweisen, die nicht erforderlich oder sogar nachteilig sind. In jedem Fall könnten die

Unfallversicherungsträger verordnende Ärzte darüber aufklären, dass zur Versorgung von Versicherten mit anerkannter BK5103 mit topischem Sonnenschutz die Verwendung von Medizinprodukten nicht erforderlich ist.

Das System der Nachsorge bei BK 5103 mit dem Nachsorgebericht (F6122-5103) und einem nach UV-GOÄ definierten Leistungskatalog für Versicherte mit BK-Nr. 5103 (die oftmals nicht mehr beruflich tätig sind) enthält bisher noch keine Hinweise für geeigneten topischen Sonnenschutz. Diese Lücke könnte mit den Ergebnissen der Studie jetzt geschlossen werden. Die Ergebnisse der Studie könnten damit einen wichtigen Meilenstein für die medizinisch erforderliche und leitliniengerechte Versorgung von Versicherten mit anerkannter BK-Nr. 5103 darstellen.

7) Die Studie könnte, insbesondere wenn die oben gemachten Vorschläge aufgegriffen werden und die wissenschaftliche Begleitforschung weiter vorangetrieben wird, einen wesentlichen Anstoß liefern für die fortlaufende Weiterentwicklung von geeigneten topischen Sonnenschutzpräparaten für hochgradig UV-Geschädigte (BK-Nr. 5103) und hochgradig UV-exponierte Außenbeschäftigte. Gleichzeitig hat sie das Instrumentarium zur Objektivierung der Geeignetheit von entsprechenden Präparaten präzisiert und wesentlich erweitert.

Aus medizinischer Sicht sind die Anforderungen, die an ein topisches Sonnenschutzpräparat für Versicherte mit anerkannter BK-Nr. 5103 und hochgradig UV-exponierte Versicherte in Außenberufen zu stellen sind, identisch. Das bedeutet, dass die nach Ergebnis der Studie geeigneten Produkte, die für Versicherte mit BK 5103 identifiziert worden sind, auch für (bisher) gesunde Außenbeschäftigte geeignet sind. Damit können auf der Grundlage der Studienergebnisse auch Empfehlungen an Arbeitgeber für eine adäquate topische Sonnenschutzrüstung von Außenbeschäftigten auf wissenschaftlicher Basis erfolgen, mit dem mittelfristigen Ziel der Reduktion von Inzidenz und klinischem Ausmaß gemeldeter BK 5103 Fälle, damit aber mittelfristig zugleich auch der für die Unfallversicherungsträger im Rahmen der BK 5103 anfallenden Leistungsausgaben (derzeit deutlich steigende Tendenz). Auf die therapeutischen Effekte von geeignetem Sonnenschutz bei bereits eingetretenem beruflichem UV-Schaden der Haut sei nochmals hingewiesen; durch konsequente Anwendung von geeignetem Sonnenschutz wird auch die Wahrscheinlichkeit von schweren Rezidiven bei aktinisch vorgeschädigter Haut vermindert.

**8)** Bezüglich der Versorgung von noch nicht erkrankten Außenbeschäftigten mit geeignetem Sonnenschutz darf postuliert werden, dass die Studienergebnisse zum richtigen Zeitpunkt vorliegen. Erstmals wird jetzt durch die jüngste Änderung der Arbeitsmedizinischen Vorsorgeverordnung (ArbMedVV) durch den Gesetzgeber im Juli 2019 und mit Einführung der Arbeitsmedizinischen Regel (AMR) 13.3 im Rahmen der vorgeschriebenen arbeitsmedizinischen Angebotsvorsorge bei Außenbeschäftigten eine konkrete Beratung exponierter Personengruppen bezüglich geeigneten Lichtschutzes durch Arbeitsmediziner erfolgen. Nach Erhebungen des IFA (Herr Dr. Marc Wittlich) fallen mehr als 4,5 Millionen Beschäftigte (d. h. ca. 10 % der arbeitenden Bevölkerung) unter dem Vorsorgeanlass gemäß der Definition der AMR 13.3. Aus diesen Zahlen kann abgeschätzt werden, wie groß der Bedarf hinsichtlich wissenschaftlich begründeter Vorgaben für Beschäftigte gegenüber durch die Arbeitsmediziner und Betriebsärzte in der Angebotsvorsorge gemachten Empfehlungen hinsichtlich adäquaten Sonnenschutzes sein wird bzw. derzeit schon ist. Dies sollte auch Anlass sein für die weitere wissenschaftliche Begleitforschung.

**9)** Naturgemäß ergeben sich aus der Studie weitere Fragestellungen, die im Rahmen eines Folgeprojektes zur weiteren Absicherung der Ergebnisse bearbeitet werden sollten.

Entsprechend der abgeschlossenen Vorarbeiten liegen nunmehr die Voraussetzungen vor, in einer *prospektiven Studie* an einer Kohorte Außenbeschäftigter zentrale Kriterien zur Compliance und Wirksamkeit von Lichtschutzkonzepten im Outdoor-Arbeitsbereich zu überprüfen. Dies betrifft folgende drei Bereiche, die entsprechend der systematischen Literatursuche als Ursachen des insuffizienten UV-Schutzes und somit fehlender Hautkrebs-Primärprävention angeführt und durch die Entwicklung von Materialien und entsprechender Methoden (s. unten) ermittelt werden könnten:

1. Mangelhafte Kenntnis und Verständnis für die Hintergründe der Hautkrebsentstehung durch UV-Strahlung, die besonderen Voraussetzungen und Risikofaktoren am Arbeitsplatz und sich davon ableitende Optionen für die Prävention mittels simpler Verhaltensanpassung und Arbeitsorganisation.
  - a. *Material:* Entwicklung eines Schulungsprogramms (e-learning, Schulungsbroschüre, NVHK Curriculum für Multiplikatoren)
  - b. *Methode:* Entwicklung einer initialen Schulung der Untersuchungskohorte, fortlaufende Wissenskontrolle, prospektive Evaluation mittels des GENESIS UV-Dosimeters (Verhaltensänderung) und Verhaltensprotokolle.

2. Für körperlich tätige Außenbeschäftigte untaugliche Galenik vieler handelsüblicher Sonnenschutzmittel (Brennen in den Augen, Verkleben mit Staub, Notwendigkeit eines häufigen Auffrischens der Schutzcreme, fettiges Hautgefühl, mangelnde Grifffestigkeit bzgl. Werkzeugen und Gerüststangen, allergene Kreuzreaktionen).
  - a. *Material:* Nutzung einer der in der vorliegenden Studie mit dem neuen Testalgorithmus als geeignet klassifizierte topische Sonnenschutzmittel.
  - b. *Methode:* Überprüfung des Eincremeverhaltens und der Anwender-Compliance durch Auswertung der Dispensernutzung (oder individuell verwendeter Verpackungseinheiten); Überprüfung mittels Hautbräunungs-Indexes und der in der vorliegenden Studie evaluierten biometrischen Surrogatparameter für UV-bedingte Zellschädigung; Subjektive Akzeptanzbeurteilung durch die Anwender.
3. Mangel an geeigneten textilen Lichtschutzoptionen.
  - a. *Material:* Einführung eines Evaluierungsalgorithmus für Schutz-Textilien - analog des DGUV/iDerm Sonnenschutzmittel-Standards - für UV-Schutzkleidung (auf Basis des UV 801 Standards) in Zusammenarbeit mit dem IFA.
  - b. *Methode:* Überprüfung der Praktikabilität und Haltbarkeit dieses UV-Schutzstandards in Arbeitsbekleidung. Evaluation der Effektivität analog 2.b).

Mittels eines derartigen Studienkonzeptes könnte das gesamte Anforderungspaket einer Primärprävention inklusive des notwendigen Schulungsmaterials und der individuellen Schutzmaßnahmen erstmalig und umfassend evaluiert werden und stünde dann als Modul den Präventionsdiensten der UV-Träger zur Verfügung.



## 7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Nach Projektabschluss ist zeitnah eine Publikation der Ergebnisse in einer wissenschaftlichen, deutschsprachigen Fachzeitschrift geplant.

Eine internationale, englischsprachige Publikation, bereits in Vorbereitung, ist im Bereich „Occupational Health / Occupational Medicine“ im Anschluss ebenfalls avisiert.

### **Vorträge werden gehalten:**

- ✓ beim Arbeitsmedizinischen Kolloquium der DGUV (14. März) im Rahmen der 60. Jahrestagung der DGAUM, 11.-14.03.2020, München
- ✓ 14. Dermatologisches Alpenseminar, 21.-23.05.2020, Grainau
- ✓ bei der *5th International UV and Skin Cancer Conference*, Mechelen, Belgien, 05.-08.05.2020: halb-tägiger Workshop „Occupational skin cancer and protection at the workplace“
- ✓ WHO InterSun Advisory Board Meeting, 29.06.-01.07.2020, Genf oder Oxford

## Literaturverzeichnis

Bauer A, Hault K, Püschel A et al. (2014) Acceptance and usability of different sunscreen formulations among outdoor workers: a randomized, single-blind, cross-over study. *Acta Derm Venereol.* 94:152-6.

COLIPA International Sun Protecting Factor (SPF) test method. In: Richtlinie M/389 EN der European Commission Enterprise and Industry Directorate-General, Consumer goods Cosmetics and Medical Devices vom 12 Juli 2006: 3-78.

Dapic I, Jakasa I, Yau NLH, Kezic S, Kammeyer A (2013) Evaluation of an HPLC Method for the Determination of Natural Moisturizing Factors in the Human Stratum Corneum. *Analytical Letters.* 46:2133-2144.

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) Statistiken für die Praxis 2018. Aktuelle Zahlen und Zeitreihen der gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand [zitiert am 02.02.2020]. URL: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3673>

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) Analyse und Auswertung der Messergebnisse aus den Messkampagnen mit GENESIS-UV [zitiert am 02.02.2020]. URL: <https://www.dguv.de/ifa/forschung/projektverzeichnis/ifa4228.jsp>

Elton SJ, Cooke MS, Kift R, Berry JL, Webb AR, Lam PM, De Gruijl FR, Vail A, Rhodes LE (2016) Concurrent beneficial (vitamin D production) and hazardous (cutaneous DNA damage) impact of repeated low-level summer sunlight exposures. *Br J Dermatol.* 175:1320-1328.

Fitzpatrick TB (1988) The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 124:869-71.

Harrison GI, Young AR (2002) Ultraviolet radiation-induced erythema in human skin. *Methods.* 28:14-9.

Hirao T, Aoki H, Yoshida T, Sato Y, Kamoda H (1996) Elevation of interleukin 1 receptor antagonist in the stratum corneum of sun-exposed and ultraviolet B-irradiated human skin. *J Invest Dermatol.* 106:1102-7.

Hulshof L, Hack DP, Hasnoe QCJ, Dontje B, Jakasa I, Riethmüller C, Lean MC, Van Aalderen WMC, Van't Land B, Kezic S, Sprikkelman AB, Middelkamp-Hup MA (2018) A minimally invasive tool to study immune response and skin barrier in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 180(3):621-630.

International Organization for Standardization (2010) ISO 24444: 2010, cosmetics – sun protection test methods: in vivo determination of the

sun protection factor (SPF) [zitiert am 02.02.2020]. URL: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:24444:ed-1:v1:en>

Landeck L, Jakasa I, Dapic I, Lutter R, Thyssen JP, Skov L, Braun A, Schon MP, John SM, Kezic S, Brans R (2016) The effect of epidermal levels of urocanic acid on 25-hydroxyvitamin D synthesis and inflammatory mediators upon narrowband UVB irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 32:214-23.

Liljendahl TS, Kotova N, Segerback D (2012) Quantification of ultraviolet radiation-induced DNA damage in the urine of Swedish adults and children following exposure to sunlight. *Biomarkers*. 17:634-41.

Miller SA, Coelho SG, Yamaguchi Y, Hearing VJ, Beer JZ, De Gruijl F (2017) The Evaluation of Noninvasive Measurements of Erythema as a Potential Surrogate for DNA Damage in Repetitively UV-exposed Human Skin. *Photochem Photobiol*. 93:1282-1288.

Narbutt J, Philipsen PA, Lesiak A, Sandberg Liljendahl T, Segerback D, Heydenreich J, Chlebna-Sokol D, Olsen P, Harrison GI, Pearson A, Baczynska K, Rogowski-Tylman M, Wulf HC, Young A (2018) Children sustain high levels of skin DNA photodamage, with a modest increase of serum 25-hydroxyvitamin D3, after a summer holiday in Northern Europe. *Br J Dermatol*. 179:940-950.

Matta MK, Florian J, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, Yang Y, Oh L, Bashaw E, Zineh I, Sanabria C, Kemp S, Godfrey A, Adah S, Coelho S, Wang J, Furlong LA, Ganley C, Michele T, Strauss DG (2020) Effect of Sunscreen Application Under Maximal Use Conditions on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 323(3):256-267. doi: 10.1001/jama.2019.20747.

Perugini P, Bonetti M, Cozzi AC, Colombo GL (2019) Topical Sunscreen Application Preventing Skin Cancer: Systematic Review. *Cosmetics* 6(3) [zitiert am 02.02.2020]. URL: <https://doi.org/10.3390/cosmetics6030042>

Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) Geschäftsergebnisse der landwirtschaftlichen Unfallversicherung 2018, S. 192 [zitiert am 02.02.2020]. URL: [https://cdn.svlfg.de/fiona8-blobs/public/svlfgonpremiseproduction/2a408dd2e9d29a54/fffdb29cb7da/UG1L2018\\_lang\\_neu.pdf](https://cdn.svlfg.de/fiona8-blobs/public/svlfgonpremiseproduction/2a408dd2e9d29a54/fffdb29cb7da/UG1L2018_lang_neu.pdf)

Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries E, the EPIDERM group (2016) Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 30(Suppl. 3):5-11. doi:10.1111/jdv.13603.

Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, Eberle J, Terhorst D, Sterry W, Stockfleth E (2019) Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol.* 161 (s3):78-84. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09453.x.

## **Anhang 1: Abstract Literaturrecherche**

Ida M. Heerfordt (1), Swen Malte John (2), Hans Christian Wulf (1), Claas Ulrich (3)

(1) Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen University, Denmark

(2) Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation an der Universität Osnabrück (iDerm), Germany

(3) Skin Cancer Center, Department of Dermatology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

### **Background**

Solar ultraviolet radiation (UVR) is classified as a human carcinogen and is the main risk factor for development of skin cancer. Outdoor workers are exposed to UVR and studies measuring their exposure doses have found that the exposure is often higher than the recommended maximum dose by the International Agency for Research on Cancer (IARC). Consequently outdoor workers is found to have an increased risk of keratinocyte carcinomas and providing established sun protective measures appears to be an obvious strategy.

### **Objectives**

To date, only very few European countries have specific skin cancer prevention programs for outdoor workers but this will be necessary in the future. To design sustainable campaigns for outdoor workers, specific knowledge about their attitude, preferences and compliance towards sunscreen are valuable.

### **Methods**

A computer-based systematic literature search in PubMed was performed and enhanced by hand searching the references of all included studies and additional relevant publications. It aimed to provide information about sunscreen use and attitude towards use among outdoor workers as reported in the literature and to evaluate the effectiveness of sunscreen use.

For each study information on author names, study year, study design, number of participants, participants sex, type of outdoor work, sunscreen product used, reported frequency of sunscreen use at work, reported attitude towards sunscreen use at work, and the use of sunscreens effect on skin damage and changes was extracted.

## Results

This analysis includes a review of 533 citations yielded by the literature search. However, only five studies focus on consumer sunscreen preferences at outdoor workplaces. 28 studies investigating how frequently sunscreens were used at work, revealing that more than 40% of the workers report rare or absolute no sunscreen use, whereas less than 30% report to use sunscreen often or always. Only four studies evaluate the effect on skin damage (sunburn or skin cancers) and changes of sunscreens among outdoor workers. All with negative results indicating an insufficient database for current sun protective strategies among outdoor workers.

## Conclusions

It is very difficult to study the effect of sunscreen in an observational study design due to the many confounders influencing both sunscreen use and skin cancer risk, e.g. extensive sun exposure, light skin colour, and family history of skin cancer. A randomized controlled prospective design is essential to get an unbiased insight into the relevance of photoprotection among other strategies implemented to reduce skin cancer related morbidity and mortality among outdoor workers.

## Reference List

- (1) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1992; 55:1-316.
- (2) Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B 2001; 63(1-3):8-18.
- (3) Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelengths between 180 nm and 400 nm (incoherent optical radiation). Health Phys 2004; 87(2):171-186.
- (4) Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC. UV radiation exposure related to age, sex, occupation, and sun behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. Arch Dermatol 2004; 140(2):197-203.
- (5) Gies P, Glanz K, O'Riordan D, Elliott T, Nehl E. Measured occupational solar UVR exposures of lifeguards in pool settings. Am J Ind Med 2009; 52(8):645-653.
- (6) Moehrle M, Dennenmoser B, Garbe C. Continuous long-term monitoring of UV radiation in professional mountain guides reveals extremely high exposure. Int J Cancer 2003; 103(6):775-778.
- (7) Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. Br J Dermatol 2011; 165(3):612-625.

- (8) Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164(2):291-307.
- (9) [www.who.int/uv/sun\\_protection/en/](http://www.who.int/uv/sun_protection/en/).  
[http://www.who.int/uv/sun\\_protection/en/](http://www.who.int/uv/sun_protection/en/). 2017. Ref Type: Online Source
- (10) Reinau D, Weiss M, Meier CR, Diepgen TL, Surber C. Outdoor workers' sun-related knowledge, attitudes and protective behaviours: a systematic review of cross-sectional and interventional studies. *Br J Dermatol* 2013; 168(5):928-940.
- (11) Ulrich C, Salavastru C, Agner T, Bauer A, Brans R, Crepy MN et al. The European Status Quo in legal recognition and patient-care services of occupational skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 Suppl 3:46-51.
- (12) John SM, Trakatelli M, Gehring R, Finlay K, Fionda C, Wittlich M et al. CONSENSUS REPORT: Recognizing non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational disease - A Call to Action. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 Suppl 3:38-45.
- (13) Noar SM. A 10-year retrospective of research in health mass media campaigns: where do we go from here? *J Health Commun* 2006; 11(1):21-42.
- (14) Woolley T, Buettner PG, Lowe J. Sun-related behaviors of outdoor working men with a history of non-melanoma skin cancer. *J Occup Environ Med* 2002; 44(9):847-854.
- (15) Weber M, Uller A, Schulmeister K, Brusl H, Hann H, Kindl P. Outdoor workers' acceptance of personal protective measures against solar ultraviolet radiation. *Photochem Photobiol* 2007; 83(6):1471-1480.
- (16) Malak AT, Yildirim P, Yildiz Z, Bektas M. Effects of training about skin cancer on farmers' knowledge level and attitudes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(1):117-120.
- (17) Bauer A, Hault K, Puschel A, Ronsch H, Knuschke P, Beissert S. Acceptance and usability of different sunscreen formulations among outdoor workers: a randomized, single-blind, cross-over study. *Acta Derm Venereol* 2014; 94(2):152-156.
- (18) Lee C, Duffy SA, Louzon SA, Waltje AH, Ronis DL, Redman RW et al. The impact of Sun Solutions educational interventions on select health belief model constructs. *Workplace Health Saf* 2014; 62(2):70-79.
- (19) Wright CY, Reddy T, Mathee A, Street RA. Sun Exposure, Sun-Related Symptoms, and Sun Protection Practices in an African Informal Traditional Medicines Market. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(10).

- (20) Tizek L, Krause J, Biedermann T, Zink A. Satisfaction of mountain guides with high sun protection as a tool to prevent non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017.
- (21) Zink A, Wurstbauer D, Rotter M, Wildner M, Biedermann T. Do outdoor workers know their risk of NMSC? Perceptions, beliefs and preventive behaviour among farmers, roofers and gardeners. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017.
- (22) Janda M, Stoneham M, Youl P, Crane P, Sendall MC, Tenkate T et al. What encourages sun protection among outdoor workers from four industries? *J Occup Health* 2014; 56(1):62-72.
- (23) Kearney GD, Hu H, Xu X, Hall MB, Balanay JA. Estimating the Prevalence of Heat-Related Symptoms and Sun Safety-Related Behavior among Latino Farmworkers in Eastern North Carolina. *J Agromedicine* 2016; 21(1):15-23.
- (24) Bauer A, RÖnsch H, Hault K, Puschel A, Knuschke P, Beissert S. Sun exposure: perceptions and behaviours in outdoor workers. *Br J Dermatol* 2014; 171(6):1570-1572.
- (25) Peters CE, Koehoorn MW, Demers PA, Nicol AM, Kalia S. Outdoor Workers' Use of Sun Protection at Work and Leisure. *Saf Health Work* 2016; 7(3):208-212.
- (26) Kearney GD, Lea CS, Balanay J, Wu Q, Bethel JW, Von HH et al. Assessment of sun safety behavior among farmers attending a regional farm show in North Carolina. *J Agromedicine* 2013; 18(1):65-73.
- (27) Parker G, Williams B, Driggers P. Sun exposure knowledge and practices survey of maintenance squadrons at Travis AFB. *Mil Med* 2015; 180(1):26-31.
- (28) Kearney GD, Xu X, Hight A, Arcury TA. Case study. Behavior and perception of using safety gear among commercial landscapers: a pilot study. *J Occup Environ Hyg* 2013; 10(7):D79-D85.
- (29) Day AK, Stapleton JL, Natale-Pereira AM, Goydos JS, Coups EJ. Occupational sunscreen use among US Hispanic outdoor workers. *BMC Res Notes* 2015; 8:578.
- (30) Rodriguez O, Bousser V, N'goalá B, Doloir A, Quist D, Derancourt C. Professional skippers' sun-protection knowledge and behavior in the tropics. *J Travel Med* 2013; 20(2):125-127.
- (31) Backes C, Milon A, Koechlin A, Vernez D, Bulliard JL. Determinants of Sunburn and Sun Protection of Agricultural Workers During Occupational and Recreational Activities. *J Occup Environ Med* 2017.
- (32) Marrett LD, Pichora EC, Costa ML. Work-time sun behaviours among Canadian outdoor workers: results from the 2006 National Sun Survey. *Can J Public Health* 2010; 101(4):19-22.



- (33) Mayer JA, Slymen DJ, Clapp EJ, Pichon LC, Eckhardt L, Eichenfield LF et al. Promoting sun safety among US Postal Service letter carriers: impact of a 2-year intervention. *Am J Public Health* 2007; 97(3):559-565.
- (34) Gies P, Wright J. Measured solar ultraviolet radiation exposures of outdoor workers in Queensland in the building and construction industry. *Photochem Photobiol* 2003; 78(4):342-348.
- (35) Cioffi J, Wilkes L, O'Brien J. Outdoor workers and sun protection: knowledge and behaviour. *Construction Economics and Building* 2012; 2(2):10-14.
- (36) Lichte V, Dennenmoser B, Dietz K, Häfner H-M., Schlagenhauff B, Garbe C et al. Professional risk for skin cancer development in male mountain guides - cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010; 24(7):797-804.
- (37) Scerri L, Aquilina S, Gauci AA, Dalmas M. Sun awareness and sun protection practices in Malta. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2002; 16(1):47-52.
- (38) Dobbins S, Borland R, Anderson M. Sponsorship and sun protection practices in lifesavers. *Health Promotion International* 1999; 14(2):167-176.
- (39) Shoveller JA, Lovato CY, Peters L, Rivers JK. Canadian national survey on sun exposure & protective behaviours: outdoor workers. *Canadian Journal of Public Health* 2000; 91(1):34.
- (40) Parrott R, Monahan J, Ainsworth S, Steiner C. Communicating to farmers about skin cancer the behavior adaptation model. *Human Communication Research* 1998; 24(3):386-409.
- (41) Schenker MB, Orenstein MR, Samuels SJ. Use of protective equipment among California farmers. *American journal of industrial medicine* 2002; 42(5):455-464.
- (42) Geller AC, Glanz K, Shigaki D, Isnec MR, Sun T, Maddock J. Impact of skin cancer prevention on outdoor aquatics staff: the Pool Cool program in Hawaii and Massachusetts. *Prev Med* 2001; 33(3):155-161.
- (43) Stenehjem JS, Robsahm TE, Bratveit M, Samuelsen SO, Kirkeleit J, Grimsrud TK. Ultraviolet radiation and skin cancer risk in offshore workers. *Occup Med (Lond)* 2017; 67(7):569-573.
- (44) Buller DB, Andersen PA, Walkosz BJ, Scott MD, Cutter GR, Dignan MB et al. Randomized trial testing a worksite sun protection program in an outdoor recreation industry. *Health Educ Behav* 2005; 32(4):514-535.
- (45) Andersen PA, Buller DB, Walkosz BJ, Scott MD, Kane IL, Cutter GR et al. Expanding occupational sun safety to an outdoor recreation industry: a

translational study of the Go Sun Smart program. *Transl Behav Med* 2012; 2(1):10-18.

(46) Walkosz BJ, Buller DB, Andersen PA, Scott MD, Cutter GR. The Sustainability of an Occupational Skin Cancer Prevention Program. *J Occup Environ Med* 2015; 57(11):1207-1213.

(47) Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016.

(48) Thieden E, Philipsen PA, Sandby-Moller J, Wulf HC. Sunscreen use related to UV exposure, age, sex, and occupation based on personal dosimeter readings and sun-exposure behavior diaries. *Arch Dermatol* 2005; 141(8):967-973.

(49) Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Marks G, Williams G et al. The Nambour Skin Cancer and Actinic Eye Disease Prevention Trial: design and baseline characteristics of participants. *Control Clin Trials* 1994; 15(6):512-522.

(50) Sanchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, Medina RD, Solorzano-Restrepo C, Gonzalez J et al. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD011161.

(51) Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9180):723-729.

(52) Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(3):257-263.

(53) Van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12):2546-2548.

(54) Xu S, Kwa M, Agarwal A, Rademaker A, Kundu RV. Sunscreen Product Performance and Other Determinants of Consumer Preferences. *JAMA Dermatol* 2016; 152(8):920-927.

(55) Solky BA, Phillips PK, Christenson LJ, Weaver AL, Roenigk RK, Otley CC. Patient preferences for facial sunscreens: a split-face, randomized, blinded trial. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1):67-72.

(56) Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet* 2007; 370(9586):528-537.

## Anhang 2: Fragebogen an Hersteller (AP 1)

### Protect UV 5103

Fragebogen für ein Produkt (bitte unbedingt angeben, um welches Produkt es sich handelt):

Frage	Ja	Nein
1. Wurde für dieses Produkt der <b>UVB-Schutz</b> geprüft? a) <u>Wenn ja</u> , nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben Sie uns einen weiterführenden Literaturhinweis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurde für dieses Produkt der <b>UVA-Schutz</b> geprüft? a) <u>Wenn ja</u> , nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben Sie uns einen weiterführenden Literaturhinweis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurde für dieses Produkt die <b>Wasserresistenz</b> bestimmt? a) <u>Wenn ja</u> , nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben Sie uns einen weiterführenden Literaturhinweis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wurde für dieses Produkt die <b>Schweißfestigkeit</b> geprüft? a) <u>Wenn ja</u> , nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben Sie uns einen weiterführenden Literaturhinweis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wurde für dieses Produkt die <b>Abriebfestigkeit</b> getestet? a) <u>Wenn ja</u> , nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben Sie uns einen weiterführenden Literaturhinweis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wurde für dieses Produkt die <b>Einziehzeit</b> ermittelt? a) <u>Wenn ja</u> , nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben Sie uns einen weiterführenden Literaturhinweis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fragen	Ja	Nein
<p>7. Liegen für das Produkt Daten zur Anwendung unter <b>körperlicher Belastung</b> vor?</p> <p>a) <u>Wenn ja</u>, wie wurden diese Daten erhoben (Hautgefühl bei Belastung, Augenbrennen bei stärkerem Schwitzen nach Anwendung des Präparates, Verlauf der Sonnenschutzcreme, usw.) (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben uns einen weiterführenden Literaturhinweis)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>8. Wurde für dieses Produkt die <b>Kompatibilität mit Textilien</b> getestet?</p> <p>a) <u>Wenn ja</u>, nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben uns einen weiterführenden Literaturhinweis)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>9. Wurde für dieses Produkt die <b>Staubaufnahme der Textilien</b> getestet?</p> <p>a) <u>Wenn ja</u>, nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben uns einen weiterführenden Literaturhinweis)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>10. Wurde für dieses Produkt das <b>Hautgefühl</b> (Griffestigkeit) getestet?</p> <p>a) <u>Wenn ja</u>, nach welcher Methode? (bitte benennen und beschreiben Sie kurz die Methode bzw. geben uns einen weiterführenden Literaturhinweis)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>11. Gibt es zu dem Produkt eine <b>Dosieranleitung</b> gemäß Colipa-Standard?</p> <p>a) <u>Wenn ja</u>, wie ist diese gestaltet und liegt ggf. bereit eine Evaluation vor?</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen an</b></p> <p><b>iDerm</b>  z. Hd. Frau Patricia Weinert  Spichernstr. 2-3  10117 Berlin</p> <p><a href="mailto:pweinert@uni-osnabrueck.de">pweinert@uni-osnabrueck.de</a>  Fax: 030 896856292  Vielen Dank!</p>		

### Anhang 3: Bewertungssystem für ausgefüllte Fragebögen (AP 1)

Frage	Priorität/ Faktor	Erläuterung
<b>F1</b> (LSF)	<b>0</b>	Obligates Kriterium, Voraussetzung für Zulassung
<b>F2</b> (UVA)	<b>0</b>	Obligates Kriterium, Voraussetzung für Zulassung
<b>F3</b> (Wasserresistenz)	<b>0</b>	Obligates Kriterium, Voraussetzung für Zulassung ist „wasserfest.“
<b>F4</b> (Schweißresistenz)	<b>3</b>	Hohe Priorität (1 x Faktor 3)
<b>F5</b> (Abriebfestigkeit)	<b>3</b>	Hohe Priorität
<b>F6</b> (Einziehzeit)	<b>2</b>	Mittlere Priorität (1 x Faktor 2)
<b>F7</b> (Anwendung körp. Belastung)	<b>2</b>	Mittlere Priorität
<b>F8</b> (Kompatibilität Textilien)	<b>1</b>	Geringe Priorität (1 x Faktor 1)
<b>F9</b> (Staubaufnahme Textilien)	<b>1</b>	Geringe Priorität
<b>F10</b> (Grifffestigkeit)	<b>3</b>	Hohe Priorität
<b>F11</b> (Dosieranleitung)	<b>3</b>	Hohe Priorität
<b>Sonderpunkt:</b> - „extra“ wasserfest - Zielgruppe AN im Freien, Sportler - weißelt nicht - Für besondere Hauttypen bzw. Erkrankungen (Neurodermitis, Rosacea, aktinische Keratose...)	<b>1</b> <b>1</b> <b>1</b> <b>1</b>	